

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N° 669

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

André-François LEMANISSIER

Né le 1^{er} Juin 1909, à VIEUX-FUMÉ (Calvados)

L'Absence de réactions tuberculiniques
chez des sujets infectés
par le bacille de Koch

TRAVAIL DU SERVICE DU DOCTEUR PIERRE-BOURGEOIS
AU SANATORIUM DE BRÉVANNES

Président : M. DEBRÉ, professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

André-François LEMANISSIER

Né le 1^{er} Juin 1909, à VIEUX-FUMÉ (Calvados)

L'Absence de réactions tuberculiniques
chez des sujets infectés
par le bacille de Koch

TRAVAIL DU SERVICE DU DOCTEUR PIERRE-BOURGEOIS
AU SANATORIUM DE BRÉVANNES

Président : M. DEBRÉ, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DERRÈ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ADAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 HESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD EL. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK-
 BRENTANO... Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL . Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM

ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CHABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR-VAL
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale

MM

BASSET
 BROcq
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
 LEDOUX-LEBARD
 RUPPE
 WEILL-HALLE

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Stomatologie.
 Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

LE DOCTEUR J. LEMANISSIER

ET

A MA MERE

Témoignage de ma très grande affection et de ma vive gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

AU DOCTEUR FRANÇOIS MOUTIER

Ancien Interne, Lauréat des Hôpitaux de Paris

Qui m'a toujours guidé de ses affectueux conseils.

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Hérôld

En reconnaissance d'avoir accepté
la présidence du Jury de cette thèse.
Hommage respectueux.

AU DOCTEUR PIERRE-BOURGEOIS

Médecin des Hôpitaux de Paris

Médecin-chef du Sanatorium de Brévannes

Avec toute ma reconnaissance pour
l'accueil si cordial qu'il m'a réservé
et pour la bienveillance qu'il m'a
toujours témoignée.

AU DOCTEUR R. WEISSMANN-NETTER

Médecin des Hôpitaux

Médecin de l'Hôpital Raymond-Poincaré

Que je remercie de la sollicitude
qu'il a toujours manifestée à mon
égard et de l'enseignement que j'ai
recueilli dans son service.

AU DOCTEUR M. CHEVALLEY

Médecin des Hôpitaux

Médecin du Sanatorium de Brévannes

Que je remercie de m'avoir accueilli
dans son service et de m'avoir
initié à l'étude de la tuberculose in-
fantile.

AU DOCTEUR E. COULAUD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin Assistant du Sanatorium de Brevannes

En témoignage de ma très profonde
gratitude.

Il m'a suggéré ce travail et m'a
constamment guidé dans son exécution.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Hôpital de Caen :

MM. LES DOCTEURS GUIBE, LECORNU, CHAPERON,
MORICE, COLLIN

Hôpitaux de Paris :

Externat :

M. LE DR GEORGES LABEY, 1932.

M. LE PR LÉON BERNARD, 1933 (*in memoriam*).

M. LE PR M. CHIRAY, 1933-1934.

M. LE PR A. CLERC, 1934-1935.

M. LE DR G. MILIAN, 1935.

M. LE PR PIERRE LEREBoullet, 1936.

Internat — Concours Spécial Garches-Brévannes

Dr WEISMANN NETTER, 1937-1938.

Dr PIERRE-BOURGEOIS, 1938-1939.

Dr M. CHEVALLEY, 1939.

AUX DOCTEURS

MADAME PIERRE BOURGEOIS, MADAME P. BOQUET
Médecins Assistants au Sanatorium de Brévannes

M. SOUPAULT,
Chirurgien des Hôpitaux

MM. BENDA, LELONG, GARCIN
Médecins des Hôpitaux

MM. PELISSIER, GUY ALBOT, SCHWOB,
MAURICE LEVY, M. THIEL, P. BERNAL, ROUSSET,
POSTEL (*in memoriam*), A. BOSQUET, LEROND,
M. LEBEL

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT H. BRUNEL

A LA MÉMOIRE DE YVES GRANDIN
Externe des Hôpitaux de Paris

L'ABSENCE DE RÉACTIONS TUBERCULINIQUES CHEZ DES SUJETS INFECTÉS PAR LE BACILLE DE KOCH

INTRODUCTION

VON PIRQUET, en étudiant les *réinfections* vaccinales, observa que celles-ci donnent lieu à des lésions cutanées plus précoces, plus intenses, moins durables que celles qui accompagnent la *primo-infection*. Il proposa le terme d'allergie (autre type de réaction) et de protergie (premier type de réaction) pour opposer l'un à l'autre les deux ordres de phénomène. Mais c'est en physiologie que ce terme d'allergie devait connaître une extraordinaire fortune

En 1907, VON PIRQUET [28] décrivit la cuti-réaction tuberculinique et on admit alors couramment que la réaction positive traduisait l'état particulier dans lequel se trouvait le sujet ayant subi antérieurement une infection tuberculeuse.

Cet état particulier fut rapidement appelé « état allergique » bien qu'en réalité une primo-infection tuberculeuse confère non seulement *une sensibilité particulière à la tuberculine* mais aussi *un mode de réaction* particulier aux réinfections. Mais l'étude précise du comportement de l'individu devant les réinfections tuberculeuses n'étant guère réalisable chez l'homme, on en vint très vite à affirmer l'existence d'un état allergique sur la simple constatation d'une cuti-réaction positive et à nier la possibilité d'une infection tuberculeuse antérieure devant une réaction négative.

La simplicité technique de la cuti-réaction, son innocuité, lui ont fait connaître une vogue inusitée et ont rejeté dans un oubli peut-être injustifié d'excellentes réactions telles que

l'ophtalmo-réaction découverte simultanément en France et en Allemagne par CALMETTE et WOLF EIMER et surtout la sous-cuti-réaction qui a survécu en médecine vétérinaire et au laboratoire.

Seule l'intra-dermo-réaction de MANTOUX [25] conserve *aux yeux des phthisiologues* une très grande valeur, mais son emploi est, il faut l'avouer, demeuré exceptionnel dans la plupart des milieux médicaux.

La faveur connue par les réactions tuberculiques, a donc fait classer les êtres humains en deux catégories : ceux qui présentent une réaction négative, sujets indemnes de tuberculose et ceux qui présentent une réaction positive traduisant une infection tuberculeuse évolutive ou latente.

Des conséquences pratiques en découlèrent. Conséquences diagnostiques : un sujet présentant une réaction négative ne pouvait être considéré comme atteint de tuberculose, fut-il atteint de pleurésie « a frigore », d'adénopathie cervicale suppurée ou même de lésion pulmonaire. Conséquences thérapeutiques : un enfant ne réagissant pas à la tuberculine, n'étant pas infecté de tuberculose ne pouvait donc prétendre à séjourner dans un préventorium, eut-il passé cinq ans de sa vie au contact de parents bacillifères et eut-il des calcifications pulmonaires indiscutables à la radioscopie.

La constatation d'une réaction tuberculique négative n'a-t-elle pas permis de préconiser des injections sous-cutanées de B. C. G. pour réaliser un « état allergique » chez des enfants ou des adultes.

Les cliniciens avaient bien été frappés de voir que la cachexie terminale s'accompagnait chez les tuberculeux d'un affaiblissement des réactions tuberculiques, mais le fait apparut banal chez des individus dont toutes les réactions de défense vont en s'atténuant.

Un fait devait les étonner davantage : la disparition de la sensibilité tuberculique après certaines affections telle que la rougeole ou au cours de certains états physiologiques tels que la grossesse. Mais il s'agissait là de suppression passagère de la réaction et un interrogatoire sommaire permettait

de rapporter à une cause la disparition momentanée de la réaction tuberculinique.

La connaissance et l'étude de la période anté-allergique, c'est-à-dire de la période qui s'écoule entre la primo-infection tuberculeuse et l'apparition de la sensibilité tuberculinique parut soulever un problème plus délicat. Si en cas d'infection massive ce délai est court, il peut atteindre une durée de quelques mois, peut-être davantage, dans les cas d'infection paucibacillaires. Durant ce temps, on considérera un individu infecté comme un sujet neuf avec toutes les conséquences que comportera ce diagnostic erroné. C'est l'existence de cet état anté-allergique et sa longue durée éventuelle qui amena les cliniciens à répéter les réactions tuberculiniques pour affirmer sans erreur possible la non contamination tuberculeuse d'un sujet. Mais cette précaution prise, la valeur des réactions tuberculiniques et par simplification la valeur de la cuti-réaction, fut considérée comme absolue et devint la base d'un véritable dogme.

Mais voici que depuis quelques années, de nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont vu le jour dans divers pays. Et ces travaux concourent à montrer que la sensibilité tuberculinique chez les individus infectés de tuberculose n'est pas un fait aussi simple, aussi régulier qu'on l'admettait jusqu'ici.

Le problème est d'importance ! Il ne saurait être question d'ignorer indéfiniment des faits qui ne cadrent pas avec une doctrine trop étroite, cette doctrine se fut-elle par ailleurs montré féconde. Ces faits doivent être jetés au débat, étudiés, critiqués, car ils demeurent des faits devant lesquels doivent s'effacer les hypothèses. C'est pourquoi un travail sur cette question des cuti-réactions négatives chez des sujets infectés de tuberculose m'a paru devoir être intéressant.

Dans un premier chapitre je dirai quelques mots de la sensibilité tuberculinique expérimentale.

Les cuti-réactions négatives au cours de l'évolution des processus tuberculeux feront l'objet du second chapitre.

Dans le troisième j'étudierai les tuberculoses occultes ne s'accompagnant pas de réactions tuberculiniques positives.

La transformation de réactions positives en réactions négatives sera étudiée dans le quatrième.

Enfin, dans un dernier chapitre j'examinerai les interprétations diverses qu'on peut invoquer de ces absences de réactions tuberculiniques.

CHAPITRE PREMIER

LA SENSIBILITE TUBERCULINIQUE EXPERIMENTALE

Il ne saurait être question dans ce court chapitre de traiter en entier la question de la sensibilité tuberculinique expérimentale. Il est cependant nécessaire d'en donner un aperçu en citant quelques-uns des travaux les plus récents.

D'après H.-J. PARISH et C.-C. OKELL [27] le cobaye infecté par une *dose massive* de bacilles virulents commence à réagir aux intra-dermo-réactions dès le huitième jour, mais à des doses élevées de tuberculine (plus de 1 mgr.), puis pendant deux à trois semaines les réactions seront produites par des doses de plus en plus faibles. Enfin après une période de stabilisation qui se prolongera jusqu'à la sixième semaine après l'infection d'épreuve, la sensibilité va diminuer et d'autant plus vite que la cachexie qui conduira à la mort sera plus rapide.

Reprenant ces travaux avec plus de précision et expérimentant chez le cobaye avec des bacilles bovins (Souche Vallée) M.-A. BOQUET [3] et ses collaborateurs obtiennent les résultats suivants :

« Les cobayes infectés par inoculation sous-cutanée de 0,001 mgr. de bacilles très virulents réagissent vers le huitième jour à l'injection intradermique de 0,05 à 0,01 cm³ de tuberculine (0,1 cc. de tuberculine brute diluée au 1/5 ou au 1/10) par une petite papule œdémateuse qui disparaît en deux ou trois jours sans se nécroser.

Du huitième au trentième jour la dose minima de tubercu-

line brute s'abaisse à 0,0004 cc. Pendant ce délai la sensibilité acquiert ses caractères définitifs car la peau devient capable de répondre à la dose habituelle de tuberculine (0,01 cc.) par une réaction nécrotique dont l'intensité ne sera pas dépassée.

Dans la suite néanmoins l'allergie continue à progresser et à s'affiner jusqu'à la huitième semaine en ce sens que le derme réagit à des quantités de plus en plus faibles de tuberculine et que la dose nécrotique décroît de plus en plus.

Après une courte période de stabilisation la sensibilité diminue et la chute de la courbe est d'autant plus brusque que la cachexie terminale augmente plus rapidement ».

Qu'observe-t-on si, au lieu d'inoculer les cobayes avec des bacilles virulents administrés à doses massives, on les injecte avec des doses minimales et avec des bacilles moins virulents ?

Les premières recherches ont été faites dans ce domaine en 1916 par Allen K. KRAUSE [24].

Ayant inoculé des cobayes avec la souche R 1 de TRUDEAU, il constata cinq mois après une disparition de la cuti-réaction. Ces expériences pratiquées avec une souche de virulence très atténuée n'eurent pas de grand retentissement.

Plus récemment, M.-A. BOQUET [2] et ses collaborateurs ont observé que chez le cobaye infecté par des bacilles humains ou bovins peu virulents, l'allergie progresse comme chez l'animal inoculé par des bacilles virulents à dose massive, mais à dose préparante égale, elle débute après une période antéallergique plus longue et se développe plus lentement.

A partir du cinquième mois s'il s'agit de bacilles très atténués, un peu plus tard si l'on emploie des bacilles ayant gardé des propriétés pathogènes plus marquées comme le bacille R 1 de TRUDEAU, la réactivité à la tuberculine commence à diminuer et sa courbe s'infléchit graduellement jusqu'à zéro.

Cette extinction totale de l'allergie survient en un temps variable suivant la virulence de la souche inoculée mais ces animaux bien qu'ils aient cessé de réagir sont différents d'animaux neufs, car si ces animaux sont réinoculés dans la suite avec les mêmes germes ou avec des germes plus virulents ils se distinguent des animaux témoins car ils

redeviennent allergiques après une période d'incubation nettement plus courte. Sur ces points, le travail de BOQUET et de ses collaborateurs est la confirmation de celui de WILLIS [32] sur « l'allergie latente ».

Si les injections de *bacilles atténués* donnent lieu chez le cobaye à un état allergique non définitif il faut savoir qu'il en est de même des *bacilles morts* quand on les injecte à dose suffisante. Mais l'état allergique est souvent assez peu marqué, assez court à moins qu'on ait eu la précaution d'émulsionner les bacilles morts dans l'huile (huile d'olive par exemple).

Dans ces cas la courbe de l'allergie peut être étudiée pendant un temps assez long. Des réactions de type nécrotiques s'observent pendant deux à trois mois elles diminuent d'intensité et disparaissent au bout d'une année environ. Elles sont d'ailleurs encore décélables en utilisant des doses plus importantes de tuberculine moins diluée (COULAUD) [16].

Les bacilles morts émulsionnés dans la paraffine solide (COULAUD) [14] ou liquide (SAENZ) [30] donnent lieu à un état allergique intense, durable, des réactions nécrotiques s'observant encore deux ans après l'inoculation. L'injection des bacilles dans la paraffine réalise un procédé commode pour étudier les variétés de l'allergie.

Ces variétés chez le cobaye sont peu fréquentes. Un cobaye dont les réactions sont anormalement faibles, meurt habituellement dans les jours qui suivent l'inoculation. C'est un animal qui présentait une affection de chenil lorsqu'il a été inoculé. Ce type de fléchissement de l'allergie doit être rapproché des allergies de cachexie.

MM. H. BONNET, S. THIEFFRY, Mlle MONTEFIORE [1], expérimentent avec des bacilles aviaires chez trois groupes d'animaux : poules, lapins, cobayes. Ils déclarent que : « de l'examen des réactions étudiées en série sur les animaux inoculés avec de faibles doses (1/1.000.000 de mgr.) et dont la survie dépasse parfois quatre mois, on peut affirmer la variabilité d'une fois à l'autre des réactions allergiques. Il est rare d'obtenir des réactions de plus en plus fortes, au contraire il n'est pas rare de noter dans la série des réactions, une réaction dou-

teuse ou négative, encadrant des réactions fortement positives ».

D'autre part tant chez la poule que chez le lapin infecté par le bacille aviaire on observe « à partir de la dixième ou douzième semaine qui suit l'inoculation, une atténuation, puis une disparition des réactions tuberculiniques ». Certains animaux cessent de réagir pendant les trois à six semaines qui précèdent la mort.

Chez le lapin la courbe des réactions tuberculiniques est sensiblement la même que chez le cobaye mais chez cet animal les intra-dermo-réactions sont infidèles et ne donnent de résultats positifs que dans les cas d'état allergique particulièrement intense, encore faut-il utiliser des solutions fortes de tuberculine (tuberculine brute au 1/10).

Les réactions les plus fidèles sont les réactions thermiques prises après injections sous-cutanées ou intra-veineuses d'une solution de tuberculine brute au 1/100, au 1/50 ou au 1/10.

En 1924 COULAUD [11] étudiant les réactions tuberculiniques chez des lapins tuberculeux avec des bacilles humains très virulents, constata qu'au bout de deux ans ces animaux ne réagissaient pas encore à la tuberculine et cela malgré plusieurs tubercules de la grosseur d'un pois au niveau des poumons.

Ce fait intéressant ne semble pas spécial au lapin car Monsieur BRAUN [8] injectant des doses infimes de bacilles tuberculeux a observé lui aussi que certains cobayes infectés ne réagissaient pas par la suite à la tuberculine.

Des faits analogues ont été constatés par M. CALMETTE [9]. Chez des bovidés vaccinés au B. C. G. et éprouvés avec une dose massive de bacilles bovins virulents injectés dans la veine il constata au bout d'un an la disparition de la sensibilité tuberculinique. Or il put constater à l'autopsie que ces animaux non allergiques présentaient des lésions tuberculeuses des ganglions mésentériques et ces ganglions broyés et injectés au cobaye tuberculisent cet animal.

M. GUÉRIN [22] après avoir inoculé par voie veineuse à un veau une faible quantité de bacilles virulents, ne constata chez celui-ci par la suite aucune réaction à la tuberculine. Mais sa-

crifiant l'animal six mois après l'inoculation et inoculant le produit de broyage des ganglions médiastinaux et bronchiques au cobaye, il arrive à tuberculiser ce dernier.

Somme toute, si la simple expérimentation chez le cobaye montre que chez cet animal la courbe de l'allergie est assez fixe, on constate qu'il n'en est pas de même si on envisage la sensibilité tuberculinique chez des animaux divers.

L'intra-dermo-réaction, si régulière chez le cobaye, ne donne que des résultats inconstants chez le lapin. Lorsque l'allergie s'affaiblit, des doses plus fortes de tuberculine la mettent encore en évidence. D'ailleurs, chez le lapin, il n'existe pas une dose standard permettant d'affirmer qu'un animal est sain ou infecté de tuberculose.

D'autre part, les faits publiés par COULAUD, CALMETTE, GUÉRIN, BRAUN, montrent que des animaux infectés et présentant dans leur organisme des bacilles vivants et virulents peuvent n'avoir jamais réagi à la tuberculine ou peuvent avoir cessé de réagir.

Nous voici déjà bien loin et nous sommes pourtant dans le domaine expérimental, c'est-à-dire dans le domaine le plus précis, le moins mouvant de la doctrine, du dogme des réactions tuberculiniques permettant d'affirmer l'existence ou non d'une infection tuberculeuse.

Est-il possible expérimentalement de faire varier ces réactions tuberculiniques chez l'animal ?

De nombreux expérimentateurs se sont efforcés de le faire et sont parvenus surtout à affaiblir ces réactions en ayant recours d'ailleurs à des procédés divers.

Outre les réinfections massives par des bacilles virulents ou morts qui affaiblissent les réactions tuberculiniques, les injections de tuberculine peuvent faire disparaître pendant quelques jours toute réaction cutanée et d'après NOCARD et VALLEE [31], une réaction générale forte à la suite d'une injection de tuberculine peut chez les bovidés faire disparaître totalement les réactions ou bien retarder la réponse à une nouvelle injection de la dose révélatrice.

Cette disparition est d'ordinaire momentanée et ne dépasse

guère trois semaines. Sa durée d'ailleurs varie d'un animal à l'autre. De plus, cette disparition n'est que relative et le plus souvent une dose double de la dose révélatrice habituelle aboutit à une réaction positive.

On peut encore avec des injections répétées et rapprochées de tuberculine arriver à créer une sorte d'accoutumance de l'animal et BURNET a pu, en opérant par doses progressives, injecter à des cobayes tuberculeux une dose finale de 300 mgr. de tuberculine sans observer de réaction.

D'autres facteurs peuvent affaiblir les réactions tuberculiniques. Avant tout l'iode et ses dérivés. L'action de ce corps déjà mentionnée par CANTACUZÈNE [10] fut étudiée par Charles DUPREZ [19] qui constata l'action anergissante de l'iodure de potassium chez les cobayes injectés avec des bacilles tuberculeux tués et ayant précédemment réagi à la tuberculine. Il observe que les réactions cessent durant la période où sont faites les injections d'iodure pour reparaitre huit jours après cessation des injections.

Reprenant ces expériences FRANS DE POTTER [20] tuberculise des cobayes avec une injection de 0,01 mgr. de bacilles bovins (Souche Vallée), puis il soumet les uns aux injections intradermiques de 1/10 de cm³ d'une solution d'iodure de potassium à 7,5 % pendant douze jours, les autres aux injections sous-cutanées de 1 cm³ de la même solution pendant la même durée.

Eprouvant ces animaux par intra-dermo-réaction avec une tuberculine au 1/20, il observe des réactions négatives chez les cobayes soumis aux injections sous-cutanées, positives chez les autres. De plus, la réaction thermique que provoque cette intra-dermo-réaction est moindre chez les animaux soumis à l'injection sous-cutanée que chez ceux soumis aux injections intradermiques.

Avec les iodures de sodium et d'ammonium FRANS DE POTTER observe les mêmes résultats mais constate que l'activité anergissante de ces deux sels est beaucoup moins marquée que celle de l'iodure de potassium.

Il est aussi d'autres facteurs qui peuvent faire varier la sen-

sibilité tuberculinique et NASTA, GOVIN et BLECHMANN [26] signalent une diminution de la sensibilité tuberculinique chez le cobaye tuberculeux soumis à l'action des rayons.

Le fait s'explique aisément si on songe aux fâcheux effets des rayons X sur la santé générale des animaux.

Inversement, est-il possible de renforcer les réactions tuberculiniques ?

Les expériences faites dans ce sens sont beaucoup moins nombreuses. Signalons pourtant les expériences de COURMONT et GARDÈRE [18] qui constatent qu'alors que des cobayes injectés avec une dose de bacilles de Koch virulents inférieure à la dose tuberculisante ne réagissent pas à la tuberculine et ne présentent à l'autopsie faite quatre mois après l'inoculation, aucune lésion tuberculeuse même microscopique, des cobayes de même poids injectés avec la même dose de bacilles de Koch mais recevant en même temps une injection d'un sérum hétérologue, présentent des lésions tuberculeuses et des réactions tuberculiniques positives dans les délais normaux. Ainsi l'injection de sérum hétérologue a permis l'apparition des réactions tuberculeuses qu'une dose insuffisante de bacilles n'avait pas pu à elle seule faire apparaître. Mais il semble bien que dans ce cas l'injection de sérum agisse en produisant chez l'animal un affaiblissement de l'organisme qui permet d'obtenir la tuberculisation de l'animal avec une dose de B. K. incapable de tuberculiser un animal sain.

On voit que l'expérience donne la preuve qu'un animal tuberculisé et présentant des lésions tuberculeuses ganglionnaires ou pulmonaires peut ne pas réagir à la tuberculine.

L'expérimentation prouve encore qu'il n'existe pas de dose standard de tuberculine susceptible de produire une réaction positive chez les animaux tuberculeux. Selon l'animal envisagé, la technique de la réaction varie ; selon les cas, la dose de tuberculine doit varier.

En outre, si les variations expérimentales des réactions tuberculiniques sont faibles chez les animaux tuberculeux, il faut se rappeler que dans presque tous les cas les tuberculoses d'expérimentation sont réalisées avec des doses massives qui

ne rappellent que de très loin les contaminations humaines. Cependant d'ailleurs, il existe des variations indubitables de l'intensité des réactions et certains des facteurs de ces variations provoquées (réinfections injections de tuberculine, iodures) ou non provoquées (maladies intercurrentes, cachexies) sont connues.

BIBLIOGRAPHIE

1. H. BONNET, Stéphane THIEFFRY et Mlle MONTEFIORE. — Caractères et évolution des réactions tuberculiniques au cours de l'infection expérimentale par le bacille tuberculeux aviaire. — *Société de Biologie*, Séance du 18 juin 1938.
2. A. BOQUET. — Tuberculines et réactions tuberculiniques. — *Recueil de Médecine Vétérinaire*, tome CXIII, n° 11, 1937.
3. A. BOQUET et J. BRETEY. — Sur le développement de l'allergie chez le cobaye tuberculeux. — *Société de Biologie*, Séance du 24 juin 1933, tome CXIII, page 807.
4. A. BOQUET et J. BRETEY. — Sur le développement de l'allergie provoquée chez le cobaye par des bacilles tuberculeux atténués ou par des bacilles morts. — *Société de Biologie*, Séance du 8 juillet 1933, tome CXIII, page 1126.
5. A. BOQUET et J. BRETEY. — Développement et évolution de la sensibilité à la tuberculine chez le cobaye. — *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1934.
6. A. BOQUET et L. NÈGRE. — Sur l'hypersensibilité aux tuberculines et aux bacilles de Koch dans la tuberculose expérimentale. — *Annales de l'Institut Pasteur*, tome XL, page 11.
7. A. BOQUET, G. SANDOR et W. SCHAEFER. — Essais de sensibilisation du cobaye par les constituants organiques du bacille de Koch. — *Annales de l'Institut Pasteur*, tome 59, page 577, décembre 1937.
8. P. BRAUN. — Cité par Mlle RAYMOND. — *Thèse Paris*, 1937, page 45.
9. CALMETTE. — Cité par COULAUD. — *Revue de la Tuberculose*, C. R. de séance du 14 novembre 1936, page 1185.
10. CANTACUZÈNE. — *Congrès International de la Tuberculose*, Paris 1905, t. I, page 445.

11. E. COULAUD. — Absence de réaction tuberculinique au cours de la tuberculose torpide du lapin. — *Compte rendu Société de Biologie*, Paris, 1924, XC, 6-8.
12. E. COULAUD. — Etat allergique durable obtenu chez des animaux de laboratoire par injections sous-cutanées de bacilles tuberculeux morts enrobés dans la paraffine solide. — *Société d'Etudes scientifiques sur la tuberculose*, Séance du 9 juin 1934, *Revue de la Tuberculose*, 1934, page 850.
Caractères de l'immunité relative obtenue chez les animaux de laboratoire par injection de bacilles tués enrobés dans la paraffine. — *Société de Biologie*, Séance du 1^{er} juin 1935.
13. E. COULAUD. — Essais de vaccination du cobaye et du lapin contre la tuberculose avec des bacilles tuberculeux morts enrobés dans la paraffine solide. — *Société d'Etudes Scientifiques sur la Tuberculose*, Séance du 12 octobre 1935.
14. E. COULAUD. — Allergie et vaccination anti-tuberculeuse. — *Journal Médical de Leysin*, janvier 1936.
15. E. COULAUD. — Allergie réalisée avec les bacilles tuberculeux et morveux morts enrobés dans la paraffine.
Pouvoir vaccinant des bacilles de Koch ainsi préparés. — *Académie de Médecine*, Séance du 4 février 1936.,
16. E. COULAUD et Mlle S. TROCME. — Essai de vaccination complète du cobaye vis-à-vis de la tuberculose. — *Académie de Médecine*, Séance du 23 mars 1937, tome 117, n° 12, page 368.
17. COURMONT et GARDÈRE. — *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 9 mars 1937.
18. R. DEBRÉ et H. BONNET. — Surinfections des cobayes tuberculeux avant et après l'établissement de l'état allergique. — *Soc. de Biologie*, juillet 1922.
19. Ch. DUPREZ. — Action antiallergique de l'iodure de Potassium. — *Compte rendu de la Société de Biologie*, 1923, 4, page 289.
20. FRANS DE POTTER. — *Thèse de Gand*, 1927.
21. Ch. GERNEZ et Ch. MARCHANDISE. — La spécificité des réactions cutanées tuberculiques. — *Revue d'Immunologie*, juillet 1935, n° 4.
22. GUÉRIN. — Cité par Mlle RAYMOND. — *Thèse Paris*, 1937.
23. GUÉRIN. — *Séance de l'Académie de Médecine* du 20 juillet 1937.

24. ALLEN K. KRAUSE. — Studies in immunity to tuberculosis. — Experimental studies on the cutaneous réaction to tuberculo-protein. — *J. of Med. Research, Bost.* 1916, XXXV, 1, 23.
25. CH. MANTOUX. — Intradermo-réaction à la tuberculine. — *Académie des Sciences*, 10 août 1908.
26. NASTA, GOVIN et BLECHMANN. — Absence et toxicité du filtrat et de la culture de B. C. G. pour le cobaye soumis à l'action des Rayons X. — *Compte-rendu, Société de Biologie* janvier 1932.
27. M.-J. PARISH et C.-C. O'KELL. — *Journal of Pathol. and Bacteriol.*, 1929, t. 32, page 54.
28. PIRQUET (Von). — Der diagnostischen wert der kutanen tuberculin reacktion bei der tuberkulose des kindesalters auf grund von 100 sektionen. — *Wien. Klin. Woch.*, 1907, n° 38, page 1123.
29. PIRQUET (Von). — Allergie, Berlin, 1910, page 52.
30. A. SAENZ. — Accroissement de l'état allergique et titrage de la sensibilité tuberculinique conférée au cobaye par l'inoculation sous-cutanée de bacilles tuberculeux morts enrobés dans de l'huile de vaseline. — *Société de Biologie*, Séance du 14 décembre 1935.
31. VALLÉE. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, page 505.
32. H.-S. WILLIS. — Studies of immunity to tuberculosis; Waning cutaneous hypersensitiveness to tuberculin and relation of tuberculo immunity to tuberculo allergy. — *Am. Rev. of Tuberc.* 17, 240-252, mars 1928.
33. WOLFF EIMER. — Die ophtalmo u. kutan diagnose der Tuberculose. 1908.

CHAPITRE II

REACTIONS TUBERCULINIQUES NEGATIVES CHEZ DES SUJETS PRESENTANT OU AYANT PRESENTE UNE TUBERCULOSE EVOLUTIVE INDISCUTABLE

Dans ce chapitre nous passerons en revue les principales observations publiées de réactions tuberculiniques négatives chez des tuberculeux certains.

L'une des premières en date est apportée par MM. LÉON BERNARD et Robert DEBRÉ [34]. Elle a rapport à un nourrisson n'ayant pu être contaminé que pendant les treize premiers jours de sa vie et encore n'ayant subi que des contacts légers et passagers et qui pendant cinq mois présenta un état général excellent, une courbe pondérale normale, sut résister victorieusement à une infection aiguë staphylococcique et à des troubles digestifs sérieux et mourut en quelques jours de tuberculose à évolution aiguë mais avec néanmoins à l'autopsie des lésions pulmonaires et ganglionnaires qui n'étaient pas toutes récentes.

Or, cet enfant, éprouvé à la tuberculine par cuti-réaction 15 fois à des intervalles de huit à dix jours, n'a jamais le moins-drement réagi.

Le deuxième observation est fournie en 1934 par MM. R. PIERRET et A. BRETON [41]. Ils rapportent le cas d'un nourrisson en contact avec son père bacillaire qui présenta à l'âge de quatre mois une image radiologique de broncho-pneumonie tuberculeuse, étiologie confirmée par l'examen du liquide gastrique qui montra par trois fois la présence de bacilles de Koch.

Après une évolution de six mois, une amélioration clinique et radiologique s'observe et à deux ans et demie l'enfant a un bon état général et radiologiquement on ne note pas de séquelles des lésions pulmonaires anciennes. Mais le fait intéressant de cette observation c'est que la cuti-réaction faite par deux fois dans cet intervalle de deux ans s'est montrée les deux fois négative.

Dans les années suivantes, de nombreuses publications françaises et étrangères signalent les mêmes faits.

MM. GRENET, METZGER, HÉNAUX et MÉZARD [35], rapportent le cas d'un nourrisson né par césarienne d'une mère en état de méningite tuberculeuse. Ce nourrisson mourut au quarante-huitième jour d'accidents aigus et chez lui l'autopsie révéla une tuberculose généralisée. Sa cuti-réaction avait été négative. Nous verrons ultérieurement les critiques qui ont pu être faites à de telles observations et les interprétations diverses qui en ont été données.

M. TURQUETY [44] rapporte aussi deux cas intéressants, l'un d'un enfant de douze mois contaminé entre le sixième et le septième mois et mort à douze mois de méningite tuberculeuse avec bacilles dans le liquide céphalo-rachidien et chez qui à trois reprises dans cet intervalle de six mois la cuti-réaction s'est montrée négative.

L'autre cas signalé par cet auteur, a trait à une fillette de treize ans qui fit une granule quelques semaines après un érythème noueux et chez qui la cuti-réaction se montra toujours négative.

M. LE MOAL [38], signale plusieurs cas de déficience des réactions tuberculiniques (aussi bien intra-dermo-réactions que cuti-réactions) au cours de tuberculoses certaines vérifiées par inoculation au cobaye et chez des malades non cachectiques.

M. SORREL [42], déclare aussi que chez des sujets « atteints de tuberculose osseuse ou ostéo-articulaire, on peut voir des cuti-réactions et des intra-dermo-réactions à la tuberculine négatives. La chose est rare, mais indéniable » dit-il et en évoque plusieurs cas observés chez des enfants atteints soit de mal de Pott soit de tumeur blanche du genou.

M. TIXIER [43], signale par ailleurs qu'il est « frappé de voir un nombre relativement élevé d'enfants qui sont manifestement tuberculeux et cependant chez qui à différentes reprises les cuti-réactions sont négatives ».

Revenant sur ces faits, MM. R. KOURILSKY et ONG-SIAN-GWAN [37], signalent trois cas personnels où ils ont pu suivre l'évolution de la cuti-réaction de bout en bout au cours d'un épisode de primo-infection tuberculeuse.

« Positive au moment de la découverte du foyer gangliopulmonaire, elle devint très forte au moment où celui-ci disparaissait, puis diminua progressivement au point que deux ans après la rétrocession radiologique complète du foyer, la cuti-réaction était négative.

L'intra-dermo-réaction effectuée à titre de contrôle ne se montra positive que pour de fortes concentrations (1/1000) et encore très faiblement. Elle était négative à la dilution courante de 1/10.000 ».

Ces faits très intéressants sont à rapprocher de certaines observations de PARETZKY [40] dont nous reparlerons ultérieurement à propos des réactions tuberculiniques dans les tuberculoses occultes.

MM. G. PAISSEAU, J. VALTIS et F. VAN DEMSE [39], rapportent plusieurs observations d'enfants cliniquement tuberculeux et présentant des réactions tuberculiniques négatives.

Dans un cas, il s'agit d'un garçon de quatorze ans faisant une polysérite bacillaire et qui présente des cuti-réactions tuberculiniques négatives même à la période de convalescence de sa maladie, alors que son état général est excellent. (Ses intra-dermo-réactions, par contre, faites à la dose de 1 mgr., sont positives).

Dans un autre cas, il s'agit d'un enfant de trois ans en contact avec son père, bacillaire reconnu.

Au premier examen pratiqué en février 1935, on note à l'examen radioscopique une ombre hilaire élargie avec essaimage périhilaire. A ce moment cuti-réaction et intra-dermo-réaction sont négatives.

En octobre de la même année, la cuti-réaction est encore né-

gative, alors que l'examen des crachats complété par culture sur milieu de Löwenstein et inoculation au cobaye révèle des bacilles de Koch.

L'intra-dermo-réaction à ce moment devient positive (février 1939).

Pour terminer ce chapitre, nous signalerons parmi d'autres observations américaines, une observation publiée tout récemment par Ralph HORTON, N. STANLEY-LINCOLN et Max PINNER [36].

Elle se rapporte à un malade âgé de quarante-deux ans, examiné la première fois en 1925 pour une adénopathie cervicale supposée alors être de nature tuberculeuse.

De 1925 à 1931, rien à signaler dans l'état de santé de ce sujet. A partir de 1931, par suite de fatigue générale de dyspnée, il doit restreindre son activité mais il ne vient consulter qu'en avril 1933.

A cette date, il présente de la dyspnée. L'examen radiologique du thorax révèle des lésions pulmonaires importantes des deux côtés, lésions à type fibreux, dit l'auteur.

On ne trouve pourtant pas à ce moment de bacilles dans l'expectoration.

De 1933 à 1935 pas de manifestation pulmonaire très marquée, puis en janvier 1935 reparaissent des signes bronchitiques en même temps que des adénopathies cervicales et axillaires et qu'en plusieurs points du corps des lésions cutanées.

L'examen radiologique des poumons montre une nette accentuation des lésions.

L'examen histologique d'un ganglion axillaire et d'un fragment des lésions cutanées, apporte la certitude de leur nature tuberculeuse.

L'état général est assez bon et cependant le malade ne réagit pas à une intra-dermo-réaction à 1 mgr. de tuberculine.

Il ne réagit pas non plus en septembre 1936 à une dose de 2 et même 5 milligrammes de tuberculine.

Mais en novembre de la même année, alors que les lésions s'aggravent, que l'état général s'altère, l'intra-dermo-réaction devient positive à la dose de 1 mgr. de tuberculine.

Le malade meurt le 7 décembre 1936 et l'autopsie, en dehors de lésions ganglionnaires et cutanées dont l'examen histologique vérifie de nouveau la nature tuberculeuse, montre de grosses lésions pulmonaires tuberculeuses, grosses travées fibreuses avec cavités.

Voici, dans le même domaine, quelques observations que m'ont très aimablement communiquées les Docteurs J. CHABAUD et G. GRIGNOT auxquels je tiens à adresser ici tous mes remerciements.

M... Christiane.

Enfant actuellement âgée de 7 ans qui a été en contact avec sa mère tuberculeuse. Cette tuberculose de la mère fut reconnue et vérifiée par l'examen des crachats, alors que l'enfant avait six mois.

La mère fut séparée de l'enfant pendant une année qu'elle passa en sanatorium. Rentrée de sanatorium apparemment guérie, elle ne quitte plus son enfant.

Les troubles morbides chez l'enfant débutèrent en juillet 1937, alors qu'elle avait 5 ans.

Le 9 juillet 1937, quinze jours après une amygdalectomie, elle présente un malaise général avec point de côté abdominal à droite, nausées, vomissements température à 39°.

L'examen ne montre rien d'abdominal, mais des signes pulmonaires du côté gauche.

Diminution du murmure vésiculaire, sauf au sommet et à la base.

Matité à limite supérieure très haute. Les jours suivants apparaît un souffle dans l'aisselle.

L'état général est toujours grave, la température à 39°, les signes pulmonaires persistent.

Devant cet épisode pulmonaire bâtarde et en raison des antécédents familiaux, on porte le diagnostic de spléno-pneumonie.

Sept jours après le début, le 16 juillet, une cuti-réaction est faite et est négative.

Les signes pulmonaires restent inchangés : matité du champ pulmonaire gauche, souffle au sommet et dans la région axillaire gauche, quelques râles humides au sommet.

Dans les jours suivants les signes pulmonaires s'améliorent légèrement, des troubles digestifs persistent, ventre ballonné et douloureux, nausées, langue sale.

Le 22 juillet, la cuti-réaction est encore négative.

Le 27 juillet, l'analyse des crachats recueillis dans les vomissements montre L'EXISTENCE DE B.K. 1 A 2 PAR CHAMP.

La température est toujours entre 38° et 39°. Le 2 août, la cuti-réaction est encore négative et survient une petite hémoptysie qui se prolonge sous forme de crachats sanglants les jours suivants.

Le 9 août, la cuti-réaction est aussi négative.

Le 13 août, un cliché est fait et montre une obscurité de presque tout le champ pulmonaire gauche.

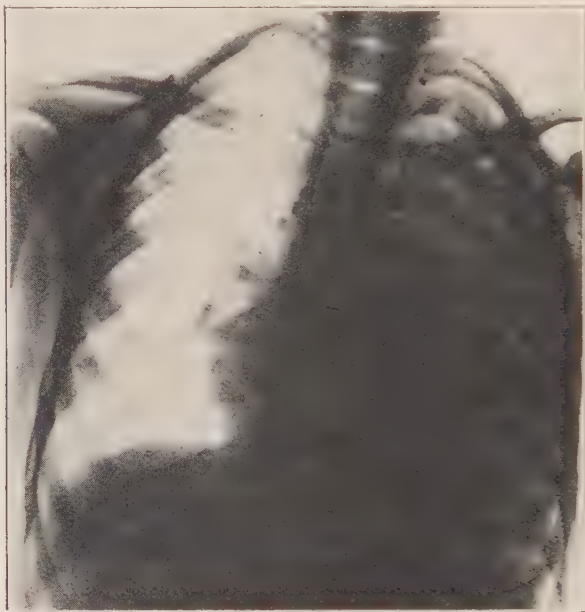


FIG. 1

Le 15 août, on répète la cuti-réaction. Elle est négative. Ce même jour on tente un pneumothorax dont la création se révèle impossible (quatre tentatives).

Une nouvelle cuti faite 40 jours environ après le début apparent de la maladie est encore négative.

L'état général demeurant grave, la température étant toujours à 39°, devant l'impossibilité de créer un pneumothorax, on pratique une phrénicectomie (26 août).

Rapidement on observe une amélioration nette et, à partir du 9 septembre, la température est redevenue normale.

Dans l'intervalle, une cuti-réaction le 31 août est négative.

Plusieurs autres faites pendant les mois de septembre et octobre sont aussi négatives.

Le 24 octobre, la cuti est toujours négative.

Dans les mois qui suivent, l'état général s'améliore et on observe une reprise de poids rapide — plus de fièvre — pas de toux. Cliniquement le poumon gauche redevenu sonore et ne présentant plus qu'une diminution du murmure vésiculaire dans la moitié inférieure.

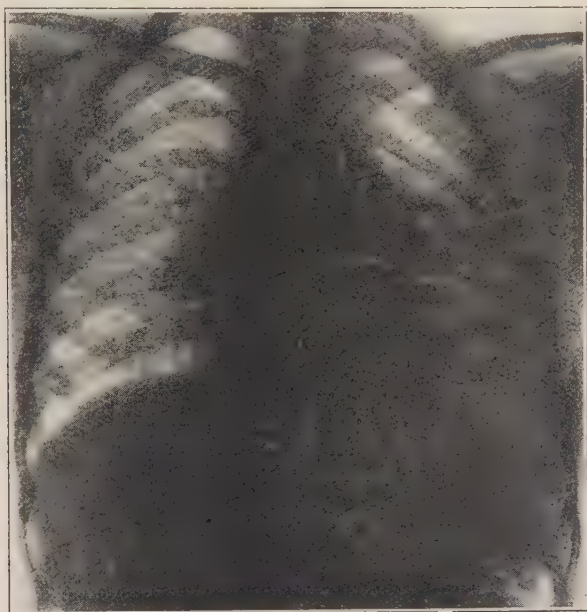


FIG. 2

Les cuti-réactions pratiquées à plusieurs reprises de novembre 1937 à mars 1938 sont toutes négatives.

Encore négative le 23 mars 1938.

Du 15 octobre 1938 jusqu'au mois de mai 1939, l'enfant a présenté un bon état général et une courbe pondérale normale.

Ses cuti-réactions pratiquées tous les 15 jours ont toutes été négatives.

Ainsi voici une enfant de 5 ans qui a fait une tuberculose pulmonaire à type splénopneumonie dont elle a pu se remettre et qui aussi bien pendant l'évolution de la maladie que pendant la convalescence, a eu des cuti-réactions tuberculiniques négatives.

Voici une autre observation que je dois à l'amabilité du Docteur TOURY, auquel je tiens à exprimer mes très vifs remerciements :

M... André, 11 ans.

Son père a été soigné pour tuberculose pulmonaire avec un seul examen de crachats positif en 1917, guérison spontanée rapide, actuellement bien portant et a une image radiologique pratiquement normale.

A. P. Enfant né à terme, bien portant jusqu'à sa troisième année. A partir de cet âge, apparition de crises d'asthme, l'enfant se développe mal et a un aspect malingre.

Dans le courant de l'été 1937, son état général fléchit, il a maigri et vient consulter au début de juin 1937.

A ce moment-là, on constate à la radioscopie une ombre à la base du poumon droit. La cuti-réaction faite deux fois à huit jours d'intervalle est chaque fois négative.

Le 13 octobre 1937 l'enfant est revu, une radiographie (cliché n° 3) est faite et permet de voir la même ombre qui avait été constatée en juin. La cuti-réaction est encore négative.

L'examen de crachats est plusieurs fois négatif à l'examen direct et après homogénéisation. La culture sur milieu de Löwenstein est négative, une inoculation au cobaye est également négative.

On entreprend de faire des intradermo-réactions à la tuberculine en commençant par

A.T.K./10.000 : 1/20 cc. I.D.

l'on augmente la dose à raison d'une injection par semaine selon la progression suivante :

A.T.K./10.000 1/10 cc. I.D.

A.T.K./10.000 1/20 cc. I.D.

A.T.K./1.000 1/10 cc. I.D.

A.T.K./100 1/20 cc. I.D.

A.T.K./100 1/10 cc. I.D.

A.T.K./10 1/20 cc. I.D.

pour toutes ces doses il n'y a eu aucune réaction cutanée (contrôlées par la comparaison avec une injection témoin d'eau phéniquée à 0,50 %), aucune réaction générale (ni température, ni malaise quelconque), aucune réaction focale (pas de modification des signes d'auscultation, aucune modification de l'image radiologique).

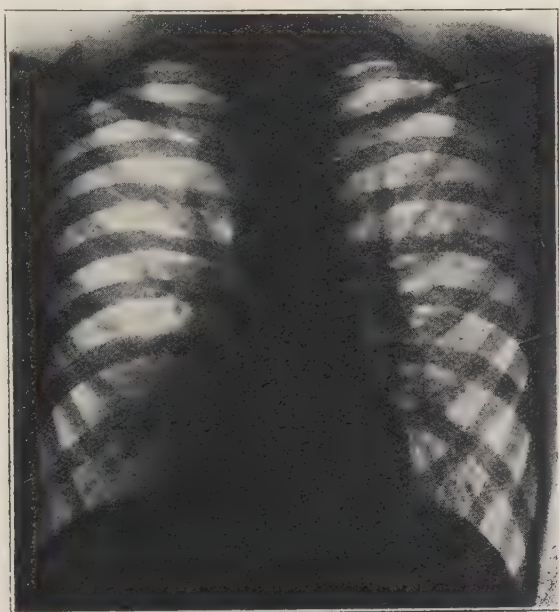


FIG. 3

Le 2 janvier 1938, injection de
A.T.K./40 1/10 cc. I.D.

Le lendemain, ascension de la température à 40° (voir courbe n° 1) réaction cutanée faiblement positive (macule rosée de 6 millimètres de diamètre), réaction focale importante (expectorations plus abondantes, signes d'auscultation: ronchus, sibilants, sous-crépitations à l'auscultation de la base droite), radiologiquement sur le cliché pris le 8 janvier 1938 (cliché 4) on enregistre une extension de l'ombre de la base droite avec une densification nette des ombres para-hilaires. L'enfant res'e très fatigué pendant une dizaine



FIG. 4



FIG. 5

de jours, puis se rétablit peu à peu. La température redevient tout à fait normale, les expectorations redeviennent rares. L'état général s'améliore.

Le 5 mars 1938 (cliché 5) une radiographie montre un nettoyage à peu près complet de la base droite. La cuti-réaction faite ce jour-là est *légèrement positive*.

Dans les mois qui suivent, l'enfant est nettement amélioré, ses crises d'asthme sont devenues moins fréquentes sans disparaître complètement.

En octobre 1938, l'image radiologique reste à peu près normale. La cuti-réaction pratiquée deux fois à une semaine d'intervalle est absolument négative.

TROISIÈME OBSERVATION.

Mlle L. B..., âgée de 22 ans.

Double pneumothorax thérapeutique institué le même jour (7 mars 1933) pour une tuberculose bilatérale, largement excavée, avec expectoration bacillifère.

Le début remontait à 1929, hémoptysies répétées qui n'avaient pas été considérées comme tuberculeuses du fait de cuti-réactions négatives. Actuellement, la malade qui travaille depuis quatre ans est pratiquement guérie, mais, à titre de précautions, les pneumothorax sont encore entretenus. Deux cuti-réactions pratiquées le 6 avril et le 29 avril 1939 sont négatives.

Voici une quatrième observation :

P... Jeannette, âgée de 11 ans.

Enfant dont l'état général est médiocre, elle ne pèse que 21 kg. et présente des stigmates de rachitisme.

Néanmoins elle n'a pas de fièvre et sa courbe pondérale progresse lentement mais d'une façon continue.

En septembre 1938 elle présente une adénopathie sous angulo-maxillaire qui grossit en plusieurs semaines, adhère à la peau et finit par se fistuliser.

La fistule présente tous les caractères d'une fistule tuberculeuse. Le liquide n'en est pas examiné.

La fistule se tarit au bout de 6 à 8 semaines.

Deux cuti-réactions faites le 12 mars 1939 et le 23 mars 1939 sont négatives.

Une intradermo au milligramme faite le 4 avril 1939 est aussi négative.

La radiographie montre des calcifications hilaires surtout à droite.

Cinquième observation que m'a très aimablement communiquée le Docteur AMBERT à qui j'adresse tous mes remerciements.
Enfant S..., âgée de 8 ans.

Entrée à l'Hôpital de Corbeil au début de mars 1939 pour toux, point de côté violent à la base droite, dyspnée vive. Symptômes apparus seulement depuis quelques jours.

A son arrivée sa température est à $39^{\circ}2$ et la fièvre persiste au-dessus de 39° pendant quelques jours, puis redevient progressivement normale.



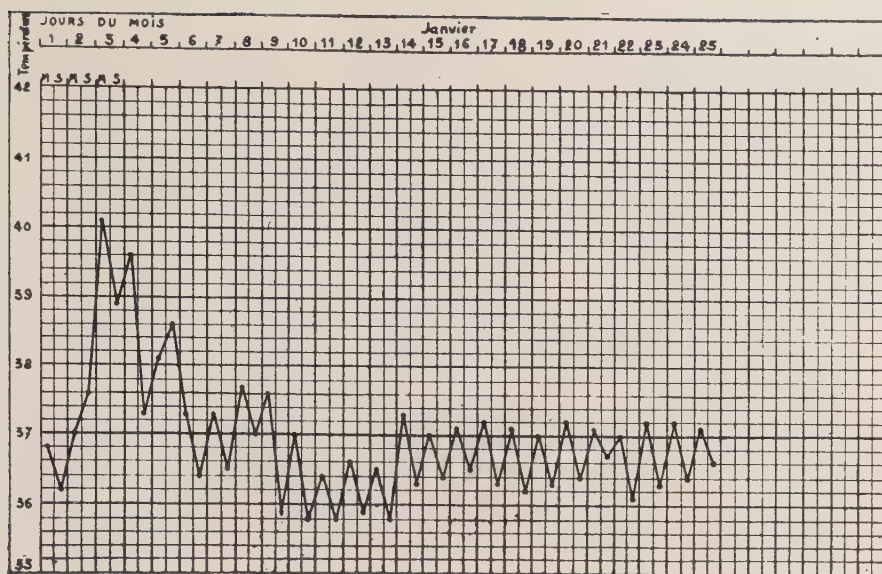
FIG. 6

Durant les premiers jours de son séjour à l'hôpital, l'enfant présente un syndrome complet d'épanchement de la base droite.

Radiologiquement, le 24 mars 1939, image pleurétique typique. (Voir cliché 6.)

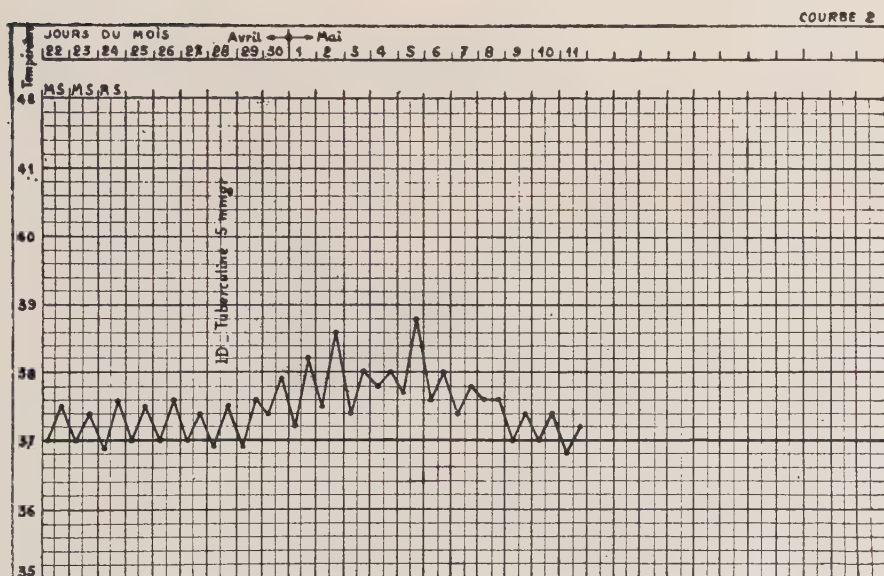
Il ne fut pas pratiqué de ponction. L'épanchement a persisté une quinzaine de jours puis s'est résorbé et la température est redevenue normale.

Devant ce tableau de pleurésie on a pensé à une étiologie tuber-



COURBE 1

(Le 2 janvier I.D. — ATK/10 $\frac{1}{10}$ cc.)



COURBE 2

culeuse, d'autant plus que l'enfant présente des antécédents familiaux chargés.

Sa mère, en effet, est morte le 8 décembre 1938 de tuberculose pulmonaire et durant les mois d'août, septembre, octobre et jusqu'au 8 novembre 1938, l'enfant a été à son contact alors qu'elle était en pleine évolution. A partir du 8 novembre, l'enfant a été séparée de sa mère.

Trois cuti-réactions faites le 24 mars 1939, le 28 mars 1939 et le 12 avril 1939, sont négatives.

Une intradermo-réaction au milligramme faite le 20 avril 1939 est aussi négative.

Une deuxième intradermo-réaction à 5 milligrammes faite le 28 avril 1939 est aussi négative, mais le lendemain de l'injection apparaît une élévation thermique à 38°-38°5, qui persistera pendant 8 jours et que rien à l'examen n'arrive à expliquer. (Voir courbe n° 2.)

Il ne fut pas pratiqué durant cette fièvre d'examen radiologique.

S'agit-il, là encore, d'une réaction locale déclenchée par la tuberculine, comme celle signalée dans l'observation n° 2 du Docteur TOURY ?

BIBLIOGRAPHIE

34. LÉON BERNARD et Robert DEBRÉ. — Enfant contaminé dans les premiers jours de sa vie et dont la tuberculose reste latente jusqu'aux accidents terminaux suraigus. — *Revue de la Tuberculose*, compte-rendu de la séance du 11 décembre 1920.
35. GRENET, METZGER, HÉNAUX, MÉZARD. — Un cas de tuberculose congénitale. — *Bulletin Société de Pédiatrie de Paris* 32. 531-535, novembre 1934, également *Archives de Médecine des Enfants* 1939.
36. Ralph HORTON, N. STANLEY LINCOLN and Max PINNER. — Non caseating Tuberculosis. — *American Review of Tuberculosis* 1939, 39, 186.
37. R. KOURILSKY et ONG SIAN GWAN. — Réactions cutanées allergiques et réactions humorales chez les tuberculeux. — *Revue de la Tuberculose*. Compte rendu, séance du 13 février 1937, page 347.

38. LE MOAL. — *Revue de la Tuberculose*. Séance du 14 novembre 1936, page 1188.
39. PAISSEAU, VALTIS et F. VAN DENISE. — Infidélité de l'allergie dermique à la tuberculine. — *Presse Médicale*, 25 février 1939.
40. PARETZKY. — *American Review of Tuberculosis*, mars 1936, page 370.
41. R. PIERRET et A. BRETON. — Cuti-réaction deux fois négative chez un enfant guéri de tuberculose pulmonaire. — *Echo Médical du Nord* du 9 décembre 1934.
42. SORREL. — *Revue de la Tuberculose*. Compte rendu de séance du 14 novembre 1936, page 1189.
43. TIXIER. — Compte rendu de la Société de Pédiatrie, séance du 15 décembre 1936, page 741.
44. TURQUETY. — Cuti-réaction et généralisation tuberculeuse. — *Gazette Médicale de France*, n° de juillet 1935.

CHAPITRE III

LES REACTIONS TUBERCULINIQUES NEGATIVES AU COURS DES TUBERCULOSES OCCULTES

Envisageons maintenant le problème des cuti-réactions négatives dans les tuberculoses occultes.

En France en 1935, M. KOURILSKY [50], signale qu'il a observé que « la cuti-réaction peut être négative chez des sujets antérieurement tuberculisés ».

Peu après, MM. POPPER et H. AUBERT [53], rapportent les résultats de cuti-réactions faites aux élèves infirmières de l'Institut Regina Maria. Il trouve chez ces élèves âgées de 18 à 25 ans et citadines pour la plupart, des résultats négatifs dans une proportion de 25 pour 100.

« Pourtant, dit-il, si nous faisons l'examen radiologique de ces personnes anergiques, nous pouvons constater de fréquentes calcifications ganglio-pulmonaires, signes indubitables d'une ancienne infection tuberculeuse ».

MM. R.-L. DEBENEDETTI, P. TRÉSARRIEUX et E. BALGAVRIES [47], rapportent les observations de 96 jeunes soldats ayant eu des cuti-réactions par deux fois négatives et qui pourtant présentaient :

11, des calcifications périhilaires,

35, des images où il existait un renforcement ou un flou plus ou moins accusé de la trame,

49, des images où il existait à la fois des calcifications périhilaires et des modifications de trame,

1, une image où il existait une pachy-pleurite diaphragmatique.

Commentant cette communication de MM. DEBENEDETTI, TRÉSARRIEUX et BALGAVRIES, M. COULAUD [46], déclare : « On a pris l'habitude d'attribuer à la cuti-réaction ou à l'intra-dermo-réaction une valeur absolue. Pourtant n'est-ce pas justement le propre des réactions biologiques de ne pouvoir se résoudre en équations mathématiques. Personnellement, à plusieurs reprises, chez des enfants présentant des calcifications hilaires indéniables, j'ai observé des cuti-réactions négatives ».

Le Professeur TROISIER, MM. BARIETY Paul NICO [56], publient une statistique de réactions à la tuberculine chez des infirmières de Paris âgées de 23 à 35 ans et trouvent une proportion de plus de 25 % de réactions franchement négatives (*même à des intra-dermos au centigramme*).

« N'est-il pas invraisemblable, déclarent-ils, de penser qu'on puisse jusqu'à vingt-trois ans une fois sur quatre, jusqu'à trente-trois une fois sur six, échapper réellement à l'endémie bacillaire ? »

MM. F. BEZANÇON, BRAUN, Mme FREY-RAGU, Mlle RAYMOND [45], reprennent ces faits précédemment étudiés et Mlle RAYMOND [54] dans sa thèse, rapporte de nombreux cas de cuti-réactions négatives chez des sujets en contact avec des tuberculeux crachant des bacilles.

Plus récemment, M.-F. TISSOT signale que chez soixante-dix enfants présentant une cuti-réaction négative, il en a trouvé six porteurs de calcifications indiscutables.

Sur ces six enfants, trois avaient une intra-dermo-réaction positive à la dose de 1 centigramme de tuberculine, deux avaient une réaction négative, une réaction douteuse.,

M. P. FOUCAUD [49], s'étonne aussi du taux élevé de cuti-réactions négatives chez des sujets au contact de tuberculeux bacillifères.

Hors de France, WALDO E. NELSON, A. GRAENE, MITCHELL et ESTELLE W. BROWN [52], déclarent qu'on peut observer des sujets porteurs de signes radiologiques évidents de tuberculose et ne réagissant pas à la tuberculine. Ils concluent que des lésions minimales ou guéries peuvent exister, alors que les réactions tuberculiniques sont négatives.

P.-D. CRIMM et DARWIN, M. SHORT [48], signalent 191 cas d'absence d'allergie à la tuberculine vérifiée de six à neuf reprises durant une période de quatre ans chez des sujets porteurs de calcifications pulmonaires évidentes et de plus situées loin du hile. Dans leur publication, ils reproduisent plusieurs clichés où se voient des calcifications indéniables.

S'ajoutant aux observations de tous ces auteurs, nous apportons un certain nombre de cas personnels dont plusieurs sont dus à la bienveillance des Docteurs MADET et MANVILLE qui nous ont permis de pratiquer des réactions tuberculiniques sur les enfants de leur préventorium.

Toutes ces réactions ont été faites de la façon suivante :

Au niveau du bras gauche, nous pratiquons trois scarifications dont deux sont largement enduites de tuberculine. La tuberculine que nous avons toujours employée est la tuberculine brute de l'Institut Pasteur. La lecture de cette première épreuve était faite quarante-huit heures après.

Les résultats étaient consignés par un schéma ce qui donne par la suite un élément de comparaison infiniment plus précis que l'appréciation par croix.

Une deuxième lecture était faite huit jours après pour éliminer les réactions retardées en même temps qu'était pratiquée une deuxième cuti-réaction à l'autre bras chez les malades n'ayant pas réagi à la première épreuve.

La lecture était encore faite quarante-huit heures et huit jours après cette deuxième épreuve.

Chez les sujets n'ayant pas réagi aux deux cuti-réactions on pratiquait une intra-dermo-réaction à la dose de un milligramme de tuberculine.

La lecture était faite quarante-huit heures après. Dans cette lecture il était tenu compte non seulement des réactions à la fois érythémateuses et infiltrées, mais encore des réactions simplement érythémateuses.

J'ai pratiqué ainsi des réactions tuberculiniques chez 219 enfants âgés de quatre à quinze ans.

Il s'agissait dans tous ces cas d'enfants envoyés au grand air pour fatigue générale, asthénie. Beaucoup avaient été en contact avec des tuberculeux reconnus.

Sur les 219 éprouvés nous trouvons 111 sujets ayant deux cuti-réactions négatives (faites à 8 ou 10 jours d'intervalle).

Chez 12 de ces 111 enfants, les investigations ne furent pas poussées plus loin et l'intra-dermo-réaction ne fut pas faite, mais ces 12 enfants ne présentaient aucun contact connu avec des tuberculeux et avaient à la radioscopie une image thoracique normale.

Sur les 99 autres une intra-dermo-réaction au milligramme fut faite :

77 réactions sont demeurées négatives,

14 ont été faibles ou douteuses (simple érythème plus ou moins étendu à l'endroit de la piqûre mais sans infiltration),

8 réactions ont été nettement positives (réactions érythémateuses avec infiltration sous-jacente).

Un examen radiologique a été fait à chacun des 77 enfants ayant conservé des réactions tuberculiniques négatives (cuti et intra-dermo-réactions).

Pour un certain nombre (36), des clichés radiographiques furent pris.

Sur 77 enfants ayant eu cuti et intra-dermo-réactions négatives, il en est 50 chez qui on n'a pas relevé dans les commémoratifs de contact évident avec des sujets tuberculeux ou bien pour qui nous n'avons pas pu obtenir des renseignements concernant la famille.

Voici ces observations :

B... Maurice, âgé de 8 ans.

Antécédents familiaux mal connus.

Etat général médiocre.

Rien à l'examen radiologique des poumons.

B... Yvonne, 14 ans.

Pas d'antécédents tuberculeux signalés, mais bronchite à répétition chez sa mère.

Enfant assez bien portante.

L'examen radiologique montre des calcifications nettes de la base droite.

G... Jean, 5 ans.

Pas d'antécédents tuberculeux connus.

Un frère et une sœur morts en bas âge.

L'examen radiologique montre des calcifications hilaires droites.

J..., 7 ans.

Rien à signaler dans ses antécédents.

Calcifications hilaires douteuses.

K... Clémence, 7 ans.

Enfant chétive.

Micropolyadénopathie.

Hiles chargés.

G... Jean, 8 ans 1/2.

Père alcoolique.

Insuffisance de développement.

Hile droit légèrement chargé.

M... Pierre, 10 ans.

Père et mère bien portants.

Etat pulmonaire normal.

T... Jacques, 6 ans.

Parents bien portants.

Image thoracique normale.

G... Maurice, 12 ans.

Retard de développement.

Pas de renseignement familial.

Hiles sensiblement normaux.

B... Odette, âgée de 11 ans.

Enfant chétive.

Antécédents tuberculeux dans sa famille mais mal précisés. Bronchites fréquentes chez les parents et quatre frères et sœurs décédés en bas âge.

L'examen radiologique montre un hile droit chargé.

L... Paul, 5 ans.

Rien de spécial dans ses antécédents.

Calcification hilaire droite certaine.

P... Ginette, 12 ans.

Retard intellectuel.

Antécédents héréditaires non connus.

Calcification droite assez loin du hile.

S... Huguette, 9 ans.

Enfant rachitique.

Pas d'antécédents tuberculeux.

Image thoracique normale.

T... Mauricette, 10 ans.

Pas de renseignement sur sa famille.

Hile droit chargé.

B... André, 7 ans.

Rien à signaler chez le père et la mère.

Retard physique et intellectuel.

Image thoracique normale.

C... Claude, 8 ans.

Parents vivants et bien portants.

Rien à l'examen radiologique.

C... Marcel, 8 ans.

Parents alcooliques.

Enfant à état général déficient.

Image thoracique normale.

F... Lucien, 8 ans.

Pas de renseignements sur la famille.

Léger rachitisme.

Hiles chargés.

G... Claude, 5 ans 1/2.

Enfant

Etat pulmonaire normal.

V... Pierrette, 12 ans.

Enfant instable.

Insuffisance pondérale.

Pas d'antécédents signalés.

C..., 9 ans.

Rien à signaler dans ses antécédents.

Hile droit chargé.

G... Andrée, 15 ans.

Enfant présentant des épisodes bronchitiques fréquents. Micro-polyadénopathie.

Pas d'antécédents ni de contacts tuberculeux connus.

T..., 11 ans.

Pas d'antécédents tuberculeux.

Retard physique et intellectuel.

Hiles légèrement chargés sans plus.

L..., 11 ans.

Aucun renseignement sur ses antécédents tant personnels qu'héritaires.

Rien à l'examen radiologique.

F... Maurice.

Père décédé accidentellement.

Hiles chargés.

B... Jean, 14 ans.

Père et mère bien portants.

Hiles chargés.

C... Léon, 8 ans 1/2.

Parents bien portants.

Hiles chargés et calcifications hilaires gauches.

C... Paul, 10 ans.

Rien à signaler dans sa famille.

Enfant chétif, ganglions cervicaux.

Calcifications hilaires surtout à gauche.

D... Max, 14 ans.

Père décédé de ?. Mère bien portante.

Enfant au traitement spécifique.

Hiles chargés.

F... Lucien, 5 ans.

Pas de renseignements sur la famille.

Hiles chargés.

M... René, 8 ans 1/2.

Pas de renseignement sur la famille.

Petites calcifications des deux hiles.

M... Jean, 7 ans.

Rien à signaler dans ses antécédents.

Petites calcifications hilaires gauches.

L... Jean, 11 ans 1/2.

Père et mère décédés de ?

Etat général médiocre.

Hile droit chargé.

H... Robert, 10 ans.

Pas de renseignement sur la famille.

Insuffisance de développement physique et intellectuel.

De petites calcifications hilaires gauches.

L... Claude, 7 ans.

Parents décédés.

Polyadénopathie. Hile droit chargé.

Opacité de la base. Calcifications hilaires gauches.

B... Roger, 9 ans.

Parents bien portants.

Enfant dont l'état général est médiocre.

Polyadénopathies.

Hiles chargés.

B... André, 7 ans 1/2.

Mère décédée d'affection intercurrente.

Hiles chargés.

B... René, 7 ans.

Aucun renseignement sur la famille.

Insuffisance pondérale.

Hiles volumineux.

B... Roger, 9 ans.

Rien à signaler chez ses parents.

Hile droit chargé.

B... Roger, 9 ans.

Père et mère bien portants.

Stigmates d'hérédo-syphilis. Traité par sulfar.

Hile gauche chargé.

M... Guy, 11 ans.

Rien à signaler chez ses parents.

Petite calcification hilare droite.

P... Guy, 10 ans.

Parents bien portants.

Stigmates d'hérédo-syphilis. Traité.

Plusieurs calcifications hilaires surtout à droite.

P... André, 15 ans.

Mère bien portante.

Bronchite à répétition.

Hile droit chargé.

R... Louis, 12 ans.

Pas de renseignement sur la famille.

Enfant chétif.

Plusieurs calcifications hilaires droites.

S... Jacques, 12 ans.

Mère internée.

Hiles chargés.

T... Raymond, poids 36 kg. 800, taille 1 m. 47.

Père toussueur, mère bien portante. Assez bon état général.

Tousse fréquemment.

Cuti-réactions répétées depuis deux ans, négatives.

Radio : ombre parahilaire droite avec travée sous-claviculaire.

Gros hile gauche. (Voir cliché n° 7.)

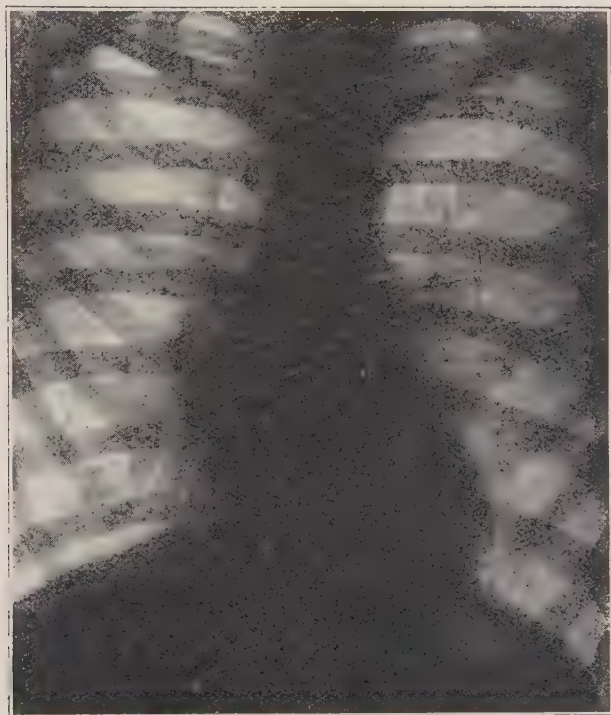


FIG. 7

T... Robert, 11 ans 1/2.

Père décédé à la suite d'opération.

Mère bien portante.

Calcifications hilaires surtout à gauche.

T... Auguste, 9 ans 1/2.

Parents bien portants.

Petites calcifications dans les deux hiles.

V... Léon, 13 ans.

Rien à signaler dans sa famille.

Etat général médiocre.

Calcifications hilaires certaines.

W... Marcel.

Parents bien portants.

Hérédo-syphilitique, traité.

Hiles chargés.

Dans 21 cas de réactions tuberculiniques négatives (cuti et intra-dermo-réactions au milligramme), il s'agissait d'enfants ayant été au contact de tuberculeux contagieux.

F... Robert, 8 ans.

En contact avec sa mère décédée de tuberculose pulmonaire.

Une sœur morte de tuberculose.

Image thoracique normale.

B..., 5 ans.

Trois frères et sœurs décédés de méningite tuberculeuse.

Pas de modifications nettes à l'examen radiologique.

G... Jeanne, âgée de 7 ans.

En contact avec son père décédé de péritonite et de sa mère reconnue depuis tuberculeuse et traitée en sanatorium.

Son état général est médiocre et son examen radiologique montre des calcifications des deux hiles.

A... Pierre, 7 ans 1/2.

Oncle mort de tuberculose pulmonaire, a été en contact.

Un frère mort de méningite tuberculeuse.

Un frère dans le même sanatorium a une cuti-réaction positive.

Etat général plutôt médiocre. Polyadénopathie.

Radiologiquement : calcifications certaines et situées assez loin du hile.

B... Jean, 8 ans. Poids : 21 kg. 800. Taille : 1 m. 17.

Père et mère suspects de tuberculose.

Radiologiquement : hiles chargés et calcifications hilaires à gauche.

E... Jean, 7 ans 1/2. Poids : 21 kg. 600.

Père alcoolique. Quatre frères et sœurs décédés, dont deux ont été traités à Berck.

Etat général assez bon.

Hiles chargés surtout à gauche.

E... Marcel, 14 ans. Poids : 31 kg. (frère du précédent).
Calcifications hilaires assez loin du hile.

B... Georges, 10 ans.
Père et mère décédés de tuberculose pulmonaire.
Etat général assez bon.
Hiles chargés.

D... Georges, 12 ans.
A été en contact avec son père décédé de tuberculose pulmonaire.
Mère décédée de suites d'opération.
Image thoracique normale.

G... Lucien, 8 ans 1/2.
Père éthylique, mort à 48 ans de tuberculose pulmonaire.
Enfant instable et chétif.
Image thoracique normale.

J... Raymond, 8 ans.
Père suspect de tuberculose pulmonaire.
Enfant chétif et débile.
Image radiologique normale.

L... Marcel, 10 ans.
Père décédé de tuberculose pulmonaire.
Mère bien portante.
Polyadénopathie.
Hiles chargés.

L... Elie, 11 ans. Poids : 29 kg. 300.
Mère tuberculeuse, père éthylique.
Deux sœurs décédées.
Un frère âgé de 8 ans dans le préventorium a cuti ++.
Deux hiles chargés. Calcifications à gauche.

L... Jean, 6 ans. Poids : 19 kg. 700.
Demi-frère du précédent.
Calcification parahilaire gauche.

G... Emile, 10 ans. Poids : 22 kg. 600.
Mère atteinte de tuberculose pulmonaire.
Etat général médiocre.
Deux hiles chargés.
Calcifications surtout à droite.

G... Jean, 8 ans. Poids : 22 kg.
Père décédé de péritonite tuberculeuse.
Mère atteinte de tuberculose pulmonaire.
Hiles chargés, surtout à droite.

G... Georges, 7 ans.

Père décédé de ?

Mère alcoolique.

Deux frères atteints de tuberculose.

Hile droit chargé.

F... Suzanne, âgée de 12 ans.

En contact avec sa mère reconnue tuberculeuse et traitée par pneumothorax.

Son cliché montre de petites calcifications hilaires droites.

O... Claude, âgée de 6 ans.

Hérédité tuberculeuse connue et contact.

Une sœur âgée de 8 ans traitée dans le même sanatorium a une cuti-réaction positive.

Le cliché radiologique montre une calcification hilaire droite.

M... Jacqueline, âgée de 10 ans.

En contact avec sa mère décédée de tuberculose pulmonaire.

Le cliché radiologique montre des calcifications des deux hiles.

M..., âgée de 10 ans 1/2.

En contact avec son père décédé de tuberculose pulmonaire.

Un frère mort de méningite tuberculeuse.

L'examen radiologique montre des calcifications des deux hiles.

Enfin sur les 77 enfants n'ayant nullement réagi à la tuberculine il en reste cinq dont nous n'avons pas encore parlé et dont nous verrons l'observation dans le chapitre suivant à propos du virage de réactions tuberculiniques positives en réactions négatives.

On peut dès maintenant noter l'opposition relative entre les images radiologiques des enfants ayant vécu au contact de tuberculeux et ceux chez lesquels nous n'avons pas relevé dans les antécédents de cohabitations avec des sujets atteints de tuberculose. Le fait a une grande importance car il montre que les images radiologiques telles que les calcifications hilaires et pulmonaire doivent être rapportées sans aucun doute à la tuberculose.

Nous disons cependant « opposition relative », car certains sujets chez qui nous n'avons pu découvrir de contact avec des tuberculeux contagieux présentent parfois à la radioscopie des calcifications indubitables.

Le fait s'explique aisément si on se rappelle la retentissante communication de Jules RENAULT à l'Académie de médecine et dans laquelle ce pédiatre, analysant un certain nombre de cas de méningites tuberculeuses observés dans son service à St-Louis, après une minutieuse enquête poursuivie au domicile de chacun des malades, avouait ne découvrir le contact que dans la moitié des cas.

Chez les adultes j'ai pratiqué également de nombreuses réactions tuberculiques, en particulier dans deux services de chirurgie d'adultes où j'en ai fait à tous les opérés. J'ai observé sur 133 opérés, 11 sujets ne réagissant à aucune des réactions tuberculiques (cuti et intra-dermo-réactions).

Voici leurs observations :

M. B..., 63 ans.

Exerçant à Paris le métier de forgeron. Entré à l'hôpital pour dysphagie secondaire à l'absorption de toxiques.

On lui fait une gastrotomie en février. A la suite de cette opération, reprise de poids et amélioration de l'état général.

Deux cuti-réactions faites le 8 mars 1939 et le 15 mars 1939 sont négatives.

Une intradermo-réaction au milligramme faite le 28 mars 1939 est aussi négative.

Un cliché radiographique montre des hiles chargés et des calcifications hilaires.

Mme K..., 50 ans.

Sans profession. Entrée à l'hôpital pour appendicite aiguë d'autant de plusieurs jours. L'opération est pratiquée le 8 mars 1939 et le drainage est nécessaire.

Aucune maladie grave n'est retrouvée dans les antécédents de cette malade, en particulier pas d'affection pulmonaire aiguë.

Mais son père est mort d'une affection pulmonaire supposée tuberculeuse et elle a été à son contact pendant sa première enfance.

Deux cuti-réactions le 6 mars 1939 et le 15 mars 1939, sont négatives.

Une intradermo au milligramme faite le 28 mars 1939 est aussi négative.

Un cliché pulmonaire montre des calcifications hilaires et pulmonaires indiscutables. (Voir cliché n° 8.)

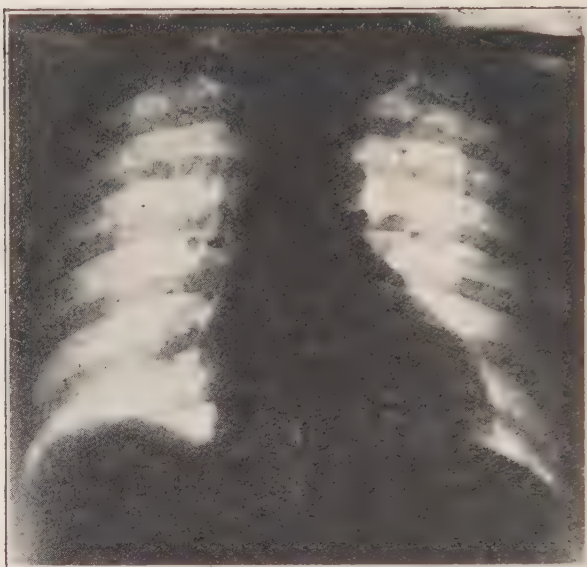


FIG. 8

Mme L..., âgée de 24 ans.

Pas d'antécédents particuliers.

Entrée à l'hôpital pour salpingite aiguë.

Deux cuti-réactions, une intradermo-réaction au milligramme, sont négatives.

Mme S..., âgée de 20 ans.

Entrée à l'hôpital pour rétroversion.

Le 10 mars 1939 on lui fait une hystéropexie et on lui enlève l'appendice. (Elle avait présenté plusieurs crises larvées d'appendicite).

Deux cuti, l'une avant l'opération, l'autre après, sont négatives

Une intradermo-réaction faite le 25 mars est aussi négative.

Mme B..., 86 ans.

Entrée pour abcès cervical le 4 mars 1939.

Deux cuti-réactions à huit jours d'intervalle sont chez elle négatives.

M. L..., 20 ans.

Étudiant à Paris.

Hospitalisé pour fracture ouverte du fémur.

Est domicilié à Paris et a vécu au contact de son père tuberculeux.

Deux cuti-réactions, une intradermo au milligramme, sont chez lui négatives.

Mme L..., âgée de 65 ans.

Sans profession.

Hospitalisée pour néo rectal.

Deux cuti-réactions, une intradermo, sont négatives.

Mme L..., 33 ans.

Atteinte d'annexite opérée.

Dans ses antécédents aucune maladie grave.

Pas d'antécédent de bacillose.

Ne réagit à la tuberculine ni en cuti, ni en intradermo-réaction.

Une graphie pulmonaire montre des hiles chargés.

Mme S..., âgée de 55 ans.

Exerçant le métier de cartonnière.

Aucun antécédent de bacillose.

Opérée de néoplasme rectal.

Deux cuti-réactions le 19 mars 1939 et le 25 mars 1939 sont négatives.

Une intradermo-réaction le 2 avril 1939 est négative.

Mme C..., 23 ans.

Entrée pour appendicite aiguë, opérée le 20 mars.

Aucun antécédent particulier.

Deux cuti et une intradermo sont négatives.

Mlle X..., âgée de 15 ans, étudiante.

Opérée d'appendicite aiguë le 6 mars 1939.

Deux cuti-réactions faites le 6 mars 1939 et le 15 mars 1939 sont négatives.

Sur ces onze sujets n'ayant pas réagi il est à noter qu'il se trouve quatre appendicites.

Or, sur les cent trente-trois sujets chirurgicaux éprouvés, il n'y a en tout que quinze appendicites Ce qui fait donc quatre appendicites qui n'ont pas réagi sur un total de quinze appendicites, proportion nettement plus élevées que pour toutes les autres affections chirurgicales.

Cette absence de réactions tuberculiniques au cours de l'appendicite a déjà été signalée par M. COULAUD [46]. Le nombre de cas ici observés est trop restreint pour que l'on puisse en tirer des conclusions.

En dehors de ces onze cas observés en milieu chirurgical, voici une autre observation :

Mlle L... Louise, âgée de 24 ans.

A été en contact pendant plusieurs mois en 1934 avec son frère présentant une lobite supérieure gauche et expectorant de nombreux bacilles.

Son cliché radiographique montre de nombreuses calcifications hilaires.

Une cuti-réaction en 1936 a été négative, deux autres faites le 7 avril 1939 et le 15 avril 1939, sont négatives.

Une intradermo-réaction faite le 25 avril 1939 au milligramme est aussi négative.

Après ce que nous venons de voir dans ce chapitre, peut-on rester fidèle à la conception classique de NÆGELÉ qui admettait que les calcifications hilaires et pulmonaires étaient des séquelles d'infections tuberculeuses vaincues ?

NÆGELÉ fut amené à cette opinion à la suite de la découverte de bacilles de Koch dans les nodules fibro-calcaires prélevés à l'autopsie de sujets morts d'affections intercurrentes. Récemment cette conception de NÆGÈLE a été admise par plusieurs auteurs, entre autres M. R. KOURILSKY [50], qui déclare : « la constatation de gros tubercules calcifiés implique irréfutablement l'existence d'infection tuberculeuse antérieure ».

C'est également l'opinion de M. COURCOUX [58], qui écrit : « Il semble bien prouvé que les calcifications hilaires sont pour ainsi dire toujours de nature tuberculeuse ».

Néanmoins cette opinion n'est pas partagée par tous les auteurs. C'est ainsi que M. GENEVRIER [60], déclare que des affections pulmonaires « non tuberculeuses aiguës ou chroniques (bronchopneumonie, pneumonie, asthme bronchique, rhino-pharyngite ou adénoïdes) peuvent laisser des séquelles cicatricielles ».

C'est l'avis également d'ISAC JOSEPH [62], qui dans sa thèse écrit que des calcifications manifestes pourraient être liées à des cicatrices de foyers broncho-pneumoniques qui pourraient aussi bien que les lésions tuberculeuses, s'imprégner de sels calcaires.

C'est encore l'opinion de GRELLETY-BOSVIEL qui déclare, que l'on prend souvent pour des calcifications des nodules d'anthracose ou de silicose et que « la tuberculose n'a pas seule l'apanage de la production de concrétions calcaires qui se forment aux dépens de tous tissus en état de désagrégation par suite de l'affinité du pus pour les sels de chaux; chez des adénoïdiens non tuberculeux, il est fréquent de constater des gan-

gions en arrière des muscles sterno-mastoïdiens et qui se calcifient par la suite ».

En fait, ces auteurs affirment une opinion sans apporter d'arguments probants dans leur défense.

Plus convaincantes peut-être sont les études de FRIMANN-DAHL et Georg WAALER [59]. Ces auteurs à la suite de vérifications nécropsiques nombreuses, ont établi que des affections non tuberculeuses peuvent réaliser des calcifications pulmonaires. Ils insistent surtout sur les embolies et sur les nodules anthracosiques et silicosiques.

Mais tout récemment, MM. A. SAENZ et G. CANETTI [67], n'ont-ils pas montré que dans de nombreux cas les bacilles de Koch disparaissent complètement de lésions tuberculeuses latentes

Prélevant à l'autopsie de sujets décédés d'affections variées, divers fragments de poumon (nodules caséeux, calcifications, cicatrices fibreuses, ganglions) et les étudiant par inoculation et par culture, ils observent les résultats suivants :

« Les lésions tuberculeuses chez ces sujets dont l'infection tuberculeuse est cliniquement latente, présentent une tendance nette à la stérilisation. La stérilisation s'observe déjà pour la moitié des lésions encore caséeuses et crétacées ; elle s'observe pour plus des 4/5 des lésions calcifiées et ossifiées ; enfin elle s'observe avec une fréquence sensiblement égale pour les lésions fibreuses ».

De tout ceci, il semble que l'on peut conclure, que s'il existe quelques rares cas de calcifications secondaires à des pneumonies, bronchopneumonies, embolies, abcès du poumon, ces cas sont exceptionnels et que la tuberculose reste indiscutablement la cause majeure de ces calcifications. Aussi, en présence de lésions calcifiées nettes hilaires et surtout loin du hile chez un sujet n'ayant présenté antérieurement aucune affection pulmonaire aiguë bien caractérisée, mais ayant vécu dans un milieu de tuberculeux, on peut admettre l'étiologie tuberculeuse de ces calcifications malgré des réactions tuberculiniques négatives.

BIBLIOGRAPHIE

45. M.-M.-F. BEZANÇON et P. BRAUN, Mme FREY-RAGU et Mlle RAYMOND. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 20 juillet 1937.
46. E. COULAUD. — La valeur des réactions tuberculiniques négatives. — *Revue de la Tuberculose*. Compte rendu de la séance du 14 novembre 1936, page 1185.
47. R.-L. DEBENEDETTI, P. TRÉSARRIEUX et E. BALGAVRIES. — Cuti-réactions tuberculiniques négatives et états radiologiques. — *Revue de la Tuberculose*. Compte rendu de la séance du 10 octobre 1936, page 1098.
48. Paul-D. CRIMM et DARWIN M. SHORT. — Tuberculin anergy in cases with pulmonary calcifications. — *American Review of Tuberculosis*, janvier 1939, page 64.
49. P. FOUCAUD. — Valeur de la cuti-réaction en milieu tuberculeux. — *Presse Médicale* du 4 janvier 1939.
50. R. KOURILSKY. — *Revue de la Tuberculose*, Compte rendu de la séance du 9 novembre 1935, n° de janvier 1936, page 83.
51. Ch. MARCHANDISE. — *Thèse de Lille* 1935.
52. WALDO E. NELSON, A. GRAEME MITCHELL et Estelle W. BROWN. — The intracutaneous Tuberculin. Reaction associated with calcified intrathoracic lesions. — *American Review of Tuberculosis*, mars 1938, page 311.
53. M. POPPER et H. AUBERT. — Tuberculino Reaction et Calcifications pulmonaires. — *Revue de la Tuberculose*. Compte rendu de la séance du 8 février 1936, page 460.
54. Mlle RAYMOND. — *Thèse Paris* 1937.
55. F. TISSOT. — Tuberculino-réactions négatives et calcifications hilaires. — *Paris Médical*, 25 juin 1938.
56. Pr. J. TROISIER, M. BARRÉTY et P. NICO. — Statistique de réactions à la tuberculine chez les infirmières de Paris. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 6 avril 1937.
57. WHISTNEY and Mr. CAFFREY. — A summary of the results of group tuberculin-testing with P. P. D. — *American Review of Tuberculosis*, 1937, page 597.
58. COURCOUX. — *Revue de la Tuberculose*, janv. 1936, page 85.
59. Fridmann DAHL et Georg WAALER. — Rontgenologisché und pathologische anatomische Studien uber den Tuberkulosis. Primar Komplex. — *Acta Radiologica Supplementum. Nationaltrykkeriet, Oslo*, 193.

60. GENÉVRIER. — Séquelles radiologiques éloignées de primo infection ganglio-pulmonaire et leur diagnostic. — *Société de pédiatrie*, 8 novembre 1936.
61. GRELLETY, BOSVIEL.
62. JOSEPH. — Résultats inattendus et paradoxaux de la cuti-réaction à la tuberculine. — *Thèse Paris* 1936.
63. KOURILSKY. — *Revue de la Tuberculose*, n° de janvier 1936, page 83, séance du 9 novembre 1935.
64. MARFAN. — *Soc. de pédiatrie*. Séance du 22 avril 1936.
65. Jules RENAULT. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*. 7 février 1928.
66. TISSOT. — Tuberculino-réactions négatives et calcifications hilaires. — *Paris Médical*, 25 juin 1938.
67. A. SAENZ et CANETTI. — Le sort du bacille de Koch dans l'organisme. — *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1939.

CHAPITRE IV

LES REACTIONS TUBERCULINIQUES NEGATIVES

CHEZ LES SUJETS AYANT PRESENTE ANTERIEUREMENT DES REACTIONS POSITIVES

On peut se demander si certains des sujets dont l'histoire est relatée dans le chapitre précédent n'ont pas, antérieurement à l'époque actuelle présenté des réactions tuberculiniques impossibles à mettre en évidence aujourd'hui.

C'est ce que j'envisagerai dans ce chapitre où je rapporterai d'abord les cas publiés ces dernières années de transformations de réactions tuberculiniques positives en réactions négatives chez des sujets en bon état de santé.

Cette possibilité de virage en ce sens des réactions tuberculiniques a été, et est encore, jugée impossible par de nombreux auteurs. C'est entre autres l'avis du Professeur MARFAN [76] qui déclare : « Lorsqu'une cuti-réaction a été une fois positive, je ne l'ai jamais vue devenir négative par la suite ». C'est également l'opinion que défend M. LESNE [74], qui déclare :

« Il n'est pas de maladie aiguë ou chronique qui chez l'enfant transforme en négative une cuti-réaction positive, sauf la rougeole, exclusivement pendant la période éruptive ».

Contre cette opinion classique, quelques auteurs ont rapporté des observations impressionnantes.

Le Professeur R. DEBRÉ [71], à la réunion du centenaire de VILLEMEN, rapporte une observation paraissant démontrer qu'une réaction positive peut devenir négative.

SERBAT [79], signale dans sa thèse (1930), l'observation d'un enfant de vingt mois éprouvé à la tuberculine vingt-quatre fois de juin 1927 à novembre 1929.

Durant cette période de deux ans et demie sur les vingt-quatre réactions faites (3 cuti-réactions et 21 intra-dermo) il fut trouvé :

- 11 réactions positives,
- 3 réactions faibles,
- 10 réactions négatives.

« Or, déclare l'auteur, il y a des périodes où la disparition des réactions tuberculiniques peut être expliquée dans cette observation par les causes connues d'anergie.

Mais parfois et notamment dans le temps qui va du 1^{er} décembre 1928 au 10 juillet 1929, les variations de ces réactions sont très déconcertantes, tantôt positives, tantôt négatives pour des raisons impossibles à définir attendu que ces réactions ont été faites avec la même dilution de tuberculine ».

Plus intéressantes encore sont certaines observations américaines peu connues en France bien qu'elles aient été mentionnées dans les publications de MM. GERNEZ et MARCHANDISE [72] et dans la thèse de ce dernier.

Parmi ces observations les plus intéressantes sont celles publiées en 1936 par M. PARETZKY.

M. PARETZKY [77], rapporte quatre-vingts cas personnels de sujets qui après avoir réagi à la tuberculine ont cessé totalement par la suite d'y réagir et ces réactions, dans les observations de M. PARETZKY, ne sont pas appréciées seulement par des cuti-réactions, mais encore par des intra-dermo-réactions et à des doses beaucoup plus importantes que celles que nous employons : 10 milligrammes de tuberculine.

Il s'agit dans ces quatre-vingts cas, soit de sujets bien portants, mais en contact avec des tuberculeux, dans la majorité des cas, évolutifs et expectorant des bacilles, soit de sujets porteurs d'épanchement pleural (dans deux cas), soit même présentant une tuberculose active (dans quatre cas). Notons en passant, que par la suite tous ces cas sans exception se révélèrent fixés. Tous ces sujets, après une ou plusieurs réactions

positives soit cuti-réactions de VON PIRQUET, soit intra-dermo-réactions de MANTOUX, ont présenté une disparition de leur allergie dermique. Cette disparition n'a pas été soudaine, mais progressive et dans certaines observations la diminution a été suivie par des intra-dermo à doses croissantes.

Si une première intra-dermo-réaction était négative à la dose de 1/10 de mgr. on en pratiquait une deuxième à 1 mgr. Si celle-ci aussi était négative, une troisième à 10 mgr.

Les intra-dermo-réactions étaient répétées tous les six mois et l'auteur put ainsi constater dans plusieurs cas à une première épreuve : une réaction négative à la dose de 1/10^e de mgr. et positive à 1 mgr. A une deuxième épreuve : une réaction négative à 1 mgr., positive à 10 mgr. jusqu'à l'absence totale de réaction à la dose de 10 mgr.

Cette absence de réaction à cette dose a persisté dans la *majorité des cas* aux nouvelles épreuves.

Dans d'autres cas, la réaction redevint positive au premier contrôle, dans d'autres elle reste négative au premier contrôle, mais redevint positive au deuxième.

Par ailleurs, MM. HALLE et FERREYROLLES [73], rapportent deux cas chez des enfants où la cuti-réaction à la tuberculine « fut d'abord trouvée positive, puis plus tard négative ».

Enfin plus récemment, MM. P.-D. CRIM et DARWIN, M. SHORT [69], signalent quatorze cas où ils constatèrent une disparition de toute réaction tuberculinique chez des sujets ayant précédemment réagi faiblement.

S'ajoutant à ces observations, nous apportons quelques cas personnels déjà publiés avec M. COULAUD [68], d'enfants mentionnés comme ayant eu une cuti-réaction positive (réaction que nous n'avons pas vérifiée de visu) avant leur placement en préventorium et chez qui deux cuti-réactions et une intra-dermo-réaction au milligramme se sont montrées négatives.

C... Louis, âgé de 12 ans. Poids : 23 kg. Taille : 1 m. 25.

Enfant ayant été en contact avec sa mère décédée de tuberculose pulmonaire.

Cet enfant, à son entrée (3 février 1935), présente un mauvais état général, des signes de rachitisme accentué. Il pèse 15 kg. 300,

mesure 1 m. 09. Sa cuti est mentionnée avec deux croix. Durant son séjour, amélioration notable.

Deux cuti-réactions faites le 3 avril 1939 et le 12 avril 1939, sont totalement négatives.

Celle du 22 avril 1939 est également négative.

Radiologiquement il présente actuellement une petite calcification dans le hile droit. (Voir cliché n° 9.)

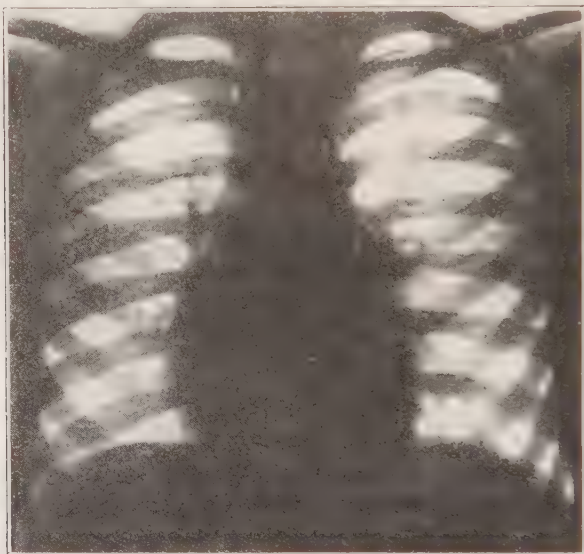


FIG. 9

L... Georges, âgé de 15 ans. Poids actuel : 46 kg. Taille : 1 m. 42.

Enfant en contact avec sa mère morte de tuberculose pulmonaire.

A son entrée (1^{er} mars 1936) son état général est médiocre, il présente des stigmates d'hérédosyphilis qui supposent justifier un traitement au sulfar.

Le 26 mai 1932 sa cuti réaction est mentionnée fortement positive (++).

Deux cuti-réactions faites le 3 avril 1939 et le 12 avril 1939 se sont montrées totalement négatives. Une intradermo faite le 21 avril 1939 est aussi négative.

L'examen radiologique révèle des calcifications hilaires gauches, et un hile droit chargé. Voir cliché n° 10.

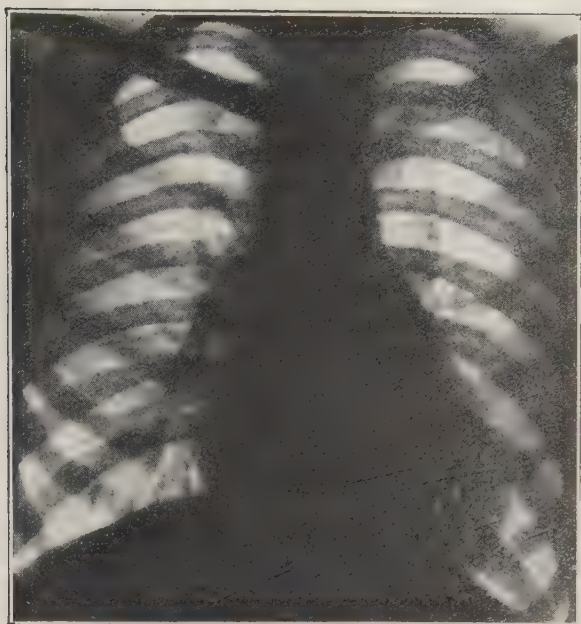


FIG. 10

T... Louis, âgé de 12 ans.

Enfant sur le compte duquel n'est trouvé aucun renseignement héréditaire. Une cuti-réaction est mentionnée positive en 1938 (+).

A son arrivée (5 février 1939) l'enfant est fatigué, présente un assez mauvais état général est convalescent de rougeole.

Le 3 avril 1939 et le 12 avril 1939, sa cuti-réaction est négative. L'intradermo faite le 21 avril 1939 est aussi négative.

Son examen radiologique montre des calcifications dans le poumon, assez loin du hile (voir cliché n° 11).

P... René, âgé de 11 ans. Poids actuel : 30 kg. Taille : 1 m. 32.

A été en contact prolongé avec sa tante maternelle décédée de tuberculose pulmonaire.

Entré au préventorium le 8 mai 1938.

Sa cuti-réaction est mentionnée positive le 24 octobre 1935.

Deux cuti-réactions faites le 3 avril 1939 et le 12 avril 1939 sont négatives, l'intradermo également.

Son examen radiologique ne révèle pas de lésions nettes.

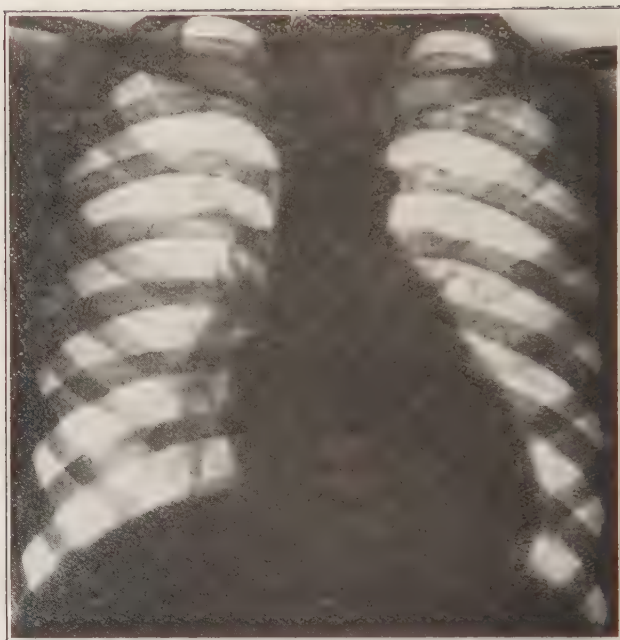


FIG. 11

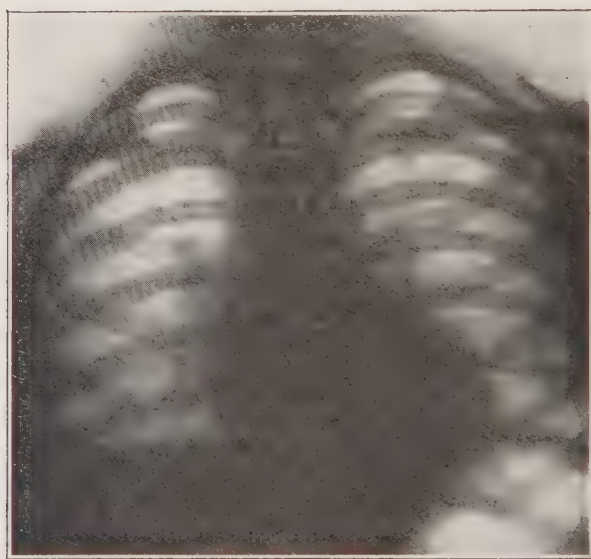


FIG. 12

G..., enfant âgé de 14 ans 1/2.

Enfant chétif qui a contracté de nombreuses maladies infectieuses, gros retard physique.

Ne pèse que 21 kg. 800 et ne mesure que 1 m. 19.

Est dans le préventorium depuis le 6 décembre 1936.

Cuti-réaction fortement positive le 4 novembre 1936.

Deux cuti-réactions négatives le 3 avril 1939 et le 12 avril 1939.

Une intradermo négative au milligramme le 22 avril 1939.

Radiologiquement, grosse infiltration hilare et périhilaire.

(Voir cliché n° 12).

En dehors de ces cinq cas ayant totalement cessé de réagir localement à la tuberculine, il y eut un cas où la cuti-réaction ne peut être faite car l'enfant rentra à ce moment dans sa famille et il ne fut pas possible de le rejoindre.

Voici l'observation de cet enfant :

P... Robert, 11 ans.

Père décédé de tuberculose pulmonaire, a été longtemps à son contact.

Une sœur morte de méningite tuberculeuse.

L'enfant a passé quatre ans à Berck pour rachitisme ?

En 1935 une cuti-réaction fut fortement positive.

Deux cuti-réactions faites le 1^{er} avril 1939 et le 12 avril 1939 furent négatives.

Un examen radiologique a montré des calcifications nettes dans le hile gauche.

A côté des cinq enfants ayant perdu complètement leur sensibilité cutanée à la tuberculine, il fut trouvé un cas où un enfant ayant eu une cuti-réaction indiquée antérieurement positive, a cessé de réagir aux cuti-réactions tuberculiniques mais réagit encore par intra-dermo-réaction.

L... Maurice, âgé de 9 ans 1/2.

Père bien portant.

Mère décédée de tuberculose pulmonaire en 1932.

Au moment de la mort de sa mère l'enfant présentait une cuti-réaction fortement positive.

Deux cut-réactions faites le 1^{er} avril 1939 et le 11 avril 1939 ont été négatives.

Une intradermo-réaction faite le 20 avril fut positive.

L'examen radiologique montre des calcifications hilaires gauches certaines.

En outre dans trois autres cas on a assisté simplement à une atténuation progressive et lente des réactions tuberculini-ques cutanées.

L... Maurice, âgé de 14 ans.

En contact pendant les deux premières années de sa vie avec sa mère morte en 1926 de tuberculose pulmonaire.

Sa cuti-réaction était notée positive le 21 janvier 1932.

Une première cuti-réaction faite le 3 avril 1939 s'est montrée totalement négative.

Sur une deuxième faite le 12 avril 1939, on notait sur l'une des deux scarifications imprégnées de tuberculine, une très légère réaction érythémateuse sans induration.

L'intra-dermo-réaction a été positive.

L'examen radiologique a montré des calcifications certaines dans les deux hiles.

M...

A été en contact avec sa mère morte de tuberculose pulmonaire.

Sa cuti-réaction, faite en 1934, était positive (+++).

Deux cuti-réactions faites le 3 avril 1939 et le 12 avril 1939 se montrent toutes deux très faiblement positives.

L'examen radioscopique montre des hiles chargés.

A... Marc.

A été au contact de sa mère reconnue tuberculeuse et envoyée en sanatorium.

En 1935 sa cuti-réaction a été trouvée positive.

Deux cuti-réactions faites le 3 avril 1939 et le 12 avril 1939 sont très faiblement positives.

Tous ces faits se complètent heureusement et on peut ainsi se rendre compte que chez des enfants ayant eu antérieurement des cuti-réactions positives, la perte de la sensibilité tuberculinique est progressive.

Ces sujets commencent par cesser de réagir aux cuti-réactions tout en réagissant encore aux injections intradermiques pendant un certain temps, puis finissent par perdre toute faculté de réaction quelle que soit la dose employée.

Ces faits montrent aussi une fois de plus la supériorité de

l'intra-dermo-réaction de Mantoux sur les autres réactions tuberculiniques. Une confirmation de la supériorité de l'intra-dermo-réaction sur les autres épreuves tuberculiniques, est encore fournie par les études expérimentales très intéressantes de Martin WEISSTANNER [81] chez les bovins.

L'intra-dermo-réaction représente vraiment le moyen le plus sensible, susceptible, alors que les autres procédés sont devenus défailants, de mettre en évidence un état allergique qui fléchit ou s'éteint.

Moyen plus sensible ne signifie pas moyen absolu ainsi qu'il résulte des recherches résumées dans les divers chapitres de cette thèse.

BIBLIOGRAPHIE

68. E. COULAUD et A.-F. LEMANISSIER. — *Société de la Tuberculose*, séance du 13 mai 1939.
69. Paul D. CRIMM et Darwin M. SHORT. — Tuberculin anergy in cases with pulmonary calcifications. — *Am. Rev. of Tuberc.*, janvier 1939, page 64.
70. CRIMM, SHORT et WOOD. — *Tr. Nat. Tuberc. Assoc.* 1937.
71. R. DEBRÉ. Cité par Mlle RAYMOND. — *Thèse Paris* 1937.
72. GERNEZ et MARCHANDISE. — *Echo Médical du Nord*, 8 juin 1936.
73. J. HALLÉ et FERREYROLLES. — Cure de la Bourboulle dans la dilatation des bronches. — *Société de Pédiatrie*. Séance du 11 mai, 1937.
74. LESNE. — *Vie Médicale*, 25 février 1935, page 174.
75. A. MARCHANDISE. — *Thèse Lille* 1935.
76. Professeur MARFAN. — *Société de Pédiatrie*. Séance du 22 avril 1936.
77. PARETZKY. — Disappearance of Hypersensitiveness. — *Am. Rev. of Tuberc.*, mars 1936, page 370.
78. SAMITCA. — *Thèse Paris*, 1927.
79. SERBAT. — Les réactions tuberculiniques locales chez les jeunes enfants. — *Thèse Alger*, 1930.
80. WHITNEY et CAFFREY. — *Am. Rev. of Tuberc.*, mai 1937.
81. Martin Weissstanner. — Recherches sur la signification de diverses méthodes de tuberculinisation chez les bovins. — *Thèse de la Faculté vétérinaire de Berne*, 1937. C. R. détaillé dans le *Bulletin de l'Office international des Epizooties* de juillet-août 1938.

CHAPITRE V

ESSAI D'INTERPRETATION DES FAITS EXPOSES CI-DESSUS

Les faits qui viennent d'être brièvement résumés dans les chapitres précédents ne relèvent pas d'un mécanisme évident. Pourtant il serait excessif de dire que nous n'en pouvons donner aucune explication. Tant au laboratoire qu'en clinique humaine certains facteurs, susceptibles d'influencer la sensibilité tuberculinique des sujets infectés par le bacille de Koch, ont pu être individualisés et étudiés.

Les uns semblent découler si logiquement de l'état de l'individu qu'il semblerait presque futile d'en rechercher la cause intime. On conçoit en effet que les affections cachectisantes, la phase ultime de la tuberculose, des affections aiguës, voire même certaines maladies chroniques éprouvant gravement l'état général s'accompagnent d'un affaiblissement ou même d'une disparition de la sensibilité tuberculinique. Chez les animaux de laboratoire, le fait est si patent qu'un cobaye appartenant à un lot inoculé et ne réagissant pas à l'intra-dermo-réaction peut être considéré comme atteint d'une maladie de chenil qui entraînera rapidement la mort (Noël RIST) [85]. Même si l'animal présente encore toutes les apparences d'une bonne santé, le pronostic se vérifiera. Si de telles observations présentent un réel intérêt, elles débordent singulièrement le cadre de cette étude car en clinique humaine ces maladies « anergissantes » sont d'un diagnostic presque évident et c'est sans la moindre surprise et sans en tirer de déductions erronées qu'on note alors l'existence de réactions tuberculiniques négatives.

Les autres facteurs susceptibles d'influencer la sensibilité tuberculinique sont infiniment plus importants.

On peut dans un premier ordre de faits, grouper les affaiblissements ou la disparition des réactions qui s'observent tant chez l'homme que chez l'animal sous l'influence d'injections de produits tuberculeux.

Les injections de tuberculine ont à ce point de vue une action bien connue. J'ai pu contrôler le fait à diverses reprises au cours de traitements tuberculiniques prolongés et parfois dans des cas où le traitement avait abouti à une amélioration des lésions tuberculeuses et de l'état général du malade.

Moins connue mais aussi facile à mettre en évidence est l'affaiblissement des réactions tuberculiniques chez l'animal d'expérience sous l'influence de réinfections répétées avec des corps bacillaires morts ou vivants. Une réinfection unique et minime chez l'homme, qui, suivant les idées couramment admises, devrait « entretenir » ou relever l'allergie, donc l'intensité des réactions tuberculiniques, a souvent une action contraire : COULAUD [83] injectant sous la peau une petite quantité de B. C. G., a vu dans plusieurs cas les cuti-réactions devenir notablement plus faibles.

L'intérêt de tels faits est d'autant plus vif qu'il est logique d'admettre que des décharges bacillaires, des « réinfections » d'origine endogène s'accompagnent de modifications analogues.

On peut même se demander si, pour expliquer l'atténuation des réactions tuberculiniques au cours de certains états infectieux, on ne doit pas mettre en cause des bacillémies transitoires. Si dans la maladie de BOUILLAUD les cultures du sang ne sont pas aussi fréquemment positives que l'affirmait LOWENSTEIN, il n'en est pas moins vrai que tous les auteurs ont relevé un pourcentage appréciable de sujets chez lesquels le bacille tuberculeux pouvait être mis en évidence dans le sang.

Chez le tuberculeux à la phase ultime, ces décharges bacillaires sont également fréquentes et jouent peut-être un rôle important dans le fléchissement de la sensibilité tuberculinique.

A côté de ces facteurs spécifiques, susceptibles de modifier les réactions tuberculiniques, il en est certainement d'autres, plus imprécis et dans ce domaine, les recherches ont été rares.

Le premier étudié a été la grossesse (BAR et DEVRAIGNE) [82]. COULAUD [83], ultérieurement a insisté sur les affaiblissements de la sensibilité tuberculinique au cours des diverses étapes de la vie génitale de la femme : puberté, menstruation, grossesse, ménopause ou ovariectomie, et il a montré que toutes ces étapes ont un caractère commun, une hyperthyroïdie physiologique, dont relève directement l'affaiblissement des réactions tuberculiniques.

Et voici que récemment FROMEL [84] de Genève a montré que la tuberculine et la thyroxine ont des propriétés biologiques très comparables. Cet auteur a obtenu avec la tuberculine comme avec la thyroxine une accélération du développement des tétards.

Ne peut-on se demander si des décharges de produits thyroïdiens, comme les injections de produits bacillaires, ne sont pas l'une des causes de la diminution ou de la disparition de la sensibilité tuberculinique chez des individus infectés cependant par le bacille de Koch ?

Les médications qui semblent avoir une action modératrice sur la fonction thyroïdienne devraient, dans ce cas, renforcer les réactions tuberculiniques.

COULAUD [87] a depuis longtemps noté l'action de l'opothérapie ovarienne chez les sujets supposés infectés et présentant cependant des réactions tuberculiniques négatives. Cet auteur avait antérieurement insisté sur l'action des extraits ovariens sur le volume du corps thyroïde des goitreux et sur l'action modératrice de ces extraits sur la fonction thyroïdienne. Or, après opothérapie ovarienne, on assiste assez souvent à une réapparition de la sensibilité tuberculinique.

J'ai pensé que le Lugol dont l'action sur la fonction thyroïdienne est bien connue depuis les travaux américains, qui ont fait de ce médicament le traitement de base des Basedowiens, pouvait avoir une influence sur les réactions tuberculiniques.

Voici les quelques observations que j'ai réuni sur ce sujet :

Mme A..., âgée de 50 ans.

Tuberculose ulcérofibreuse assez stabilisée.

Pas de fièvre. Poids stationnaire.

Deux cuti-réactions faites le 15 mars 1939 et le 28 mars 1939 donnent une réaction moyenne et égale.

On administre à la malade pendant 10 jours 30 gouttes de solution de Lugol.

Trois jours après la fin du traitement une cuti-réaction est faite et se montre légèrement plus forte que les précédentes.

Mme C..., 50 ans.

Tuberculose ulcérofibreuse prédominante aux deux sommets.

Après deux cuti-réactions à 15 jours d'intervalle est soumise au traitement iodé.

(Lugol 30 gouttes).

Une cuti-réaction après ce traitement est nettement plus forte.

Mme B..., 55 ans.

Tuberculose bilatérale. Assez bon état général.

Après série de Lugol de 10 jours, la cuti-réaction est renforcée légèrement.

Mme D..., 42 ans.

Tuberculose fibreuse. Traitée en ville, a reçu pendant sept ans d'énormes doses de sels d'or.

Présente une pigmentation très accusée.

Après série de Lugol la cuti-réaction, déjà forte antérieurement, est renforcée d'une façon très importante.

Mme F..., 60 ans.

Tuberculose fibreuse stabilisée, plus de bacilles.

Après traitement iodé la cuti-réaction est notablement plus forte.

Chez trois autres malades, le Lugol dut être interrompu au troisième jour, car mal supporté.

Les cuti-réactions faites 12 jours après le début du traitement montrèrent, dans deux cas, des réactions identiques.

Dans un cas une réaction légèrement plus forte.

Le Lugol paraît donc susceptible d'augmenter l'intensité des cuti-réactions tuberculiniques des tuberculeux pulmonaires dont la courbe des cuti-réactions a été étudiée antérieurement et s'est montrée fixe.

A première vue, ces résultats semblent s'opposer aux recherches de DE POTTER qui, chez le cobaye, avait vu s'atténuer les intradermo-réactions après traitement au Lugol. En réalité la moindre médication donnée à dose massive chez le cobaye détermine un trouble de la santé général qui fait fléchir les réactions tuberculiniques.

Ces faits présentent un intérêt réel mais demanderont évidemment de nouvelles et patientes recherches qui les préciseront peu à peu.

BIBLIOGRAPHIE

82. BAR et DEVRAIGNE. — De la sensibilité des femmes enceintes et récemment accouchées à la tuberculose. — *Obstétrique*. Paris 1911, pages 345, 373.
83. COULAUD. — La valeur des réactions tuberculiniques négatives. — *Rev. de la Tuberculose*, déc. 1936, page 1185.
84. Ed. FROMMEL, A.-D. HERSCHBERG et A. TROTTET. — Tuberculine et thyroïde. Etude expérimentale. Réductions thérapeutiques. — *Rev. de la Tuberculose*, avril 1935, page 399.
85. Noël RIST. — *Thèse* Paris, 1939.
86. COULAUD. — Corps thyroïde et tuberculose. — *Thèse* Paris 1922.
87. — Opothérapie ovarienne et goitre. — *Annales de Médecine*, décembre 1923.
88. — Opothérapie thyroïdienne et tuberculose. — *Annales de Médecine*, novembre 1921.
89. DEBRÉ et JACQUET. — Le début de la tuberculose. La période antéallergique. — *Annales de Médecine*, 1920.
90. DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE. — La période antéallergique de la tuberculose. — *Annales de Médecine* 1921.

CONCLUSIONS

I. — Chez l'homme comme chez l'animal tuberculeux, la sensibilité tuberculinique peut faire exceptionnellement défaut sans qu'un mauvais état général puisse être mis en cause. —

II. — Si au cours des tuberculoses évolutives le fait est exceptionnel, il s'avère fréquent au cours des tuberculoses occultes humaines ou animales.

III. — Pour réduire le nombre des réactions négatives chez les sujets infectés par le bacille de Koch, il est nécessaire d'employer l'intradermo-réaction à dose forte (un centigramme de tuberculine) sans se dissimuler qu'à cette dose, peut être dangereuse, se rencontreront encore quelques réactions négatives chez des sujets notoirement infectés.

IV. — Certains individus contaminés et présentant des réactions tuberculiniques négatives ont présenté antérieurement une phase où ils réagissaient à la tuberculine.

V. — Etant donné ces faits, nul n'est en droit, sur la foi d'une réaction tuberculinique négative, d'éliminer le diagnostic de tuberculose ou d'affirmer que le sujet examiné n'a jamais été contaminé par les bacilles de Koch.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	15
CHAPITRE I. — La sensibilité tuberculinique expérimentale..	19
CHAPITRE II. — Réactions tuberculiniques négatives chez des sujets présentant ou ayant présenté une tuberculose évo- lutive indiscutable.	29
CHAPITRE III. — Les réactions tuberculiniques négatives au cours des tuberculoses occultes.	45
CHAPITRE IV. — Les réactions tuberculiniques négatives chez les sujets ayant présenté antérieurement des réactions posi- tives.	65
CHAPITRE V. — Essai d'interprétation des faits exposés ci-dessus	75
CONCLUSIONS.	81



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



